Aus der Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik der Freien Universität Berlin im
Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Günter N e u h a u s

Probleme bei Harnweginfektionen,

dargestellt am Material einer Abteilung für Nephrologie und extracorporale Dialyse aus den Jahren 1957 bis 1967 unter besonderer Berücksichtigung der Änderung der Keimverteilung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Krassowsky
aus Berlin

1970

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik der Freien Universität Berlin im
Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Günter N e u h a u s

Probleme bei Harnweginfektionen,

dargestellt am Material einer Abteilung für Nephrologie und extracorporale Dialyse aus den Jahren 1957 bis 1967 unter besonderer Berücksichtigung der Änderung der Keimverteilung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Krassowsky
aus Berlin

ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent: Professor Dr. med. Meta Alexander
Korreferent: Professor Dr. med. Michael Kessel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 12. November 1970

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Problematik	3
B.	Literaturübersicht	4
	1. Problemkeime, Hospitalismus	4
	2. Chemotherapie von Harnweginfekten	11
C.	Material	16
D.	Ergebnisse	24
	1. Änderungen der Keimverteilung bei Harnweginfekten	24
	2. Verlauf bzw. therapeutischer Effekt bei Harnweginfekten	39
	3. Weitere Ergebnisse	51
E.	Diskussion	59
	1. Begriff des Harnweginfektes	59
	2. Änderungen der Keimverteilung ...	63
	3. Mono- und Mischinfekte	75
	4. Einfach- und Mehrfachnachweise ..	77
	5. Alters- und Geschlechtsabhängigkeiten	78
	6. Klinische Ergebnisse der Chemotherapie	80
	7. Ursachen der Mißerfolge der Chemotherapie von Harnweginfekten	83
	8. Sind neue Chemotherapeutica nötig?	86
F.	Zusammenfassung	88
G.	Literaturverzeichnis	90
H.	Verzeichnis der Abkürzungen	113

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0088

A. Problematik

Die Pyelonephritis ist eine der häufigsten Erkrankungen und findet wachsende theoretische und klinische Beachtung. Der einzig gesicherte Faktor in ihrer umstrittenen Pathogenese ist die Einwirkung von Mikroorganismen auf die ableitenden Harnwege und die Nieren. Ohne die Kenntnis der Erreger ist folglich eine wirksame Therapie der Pyelonephritis nicht möglich. Klinisch fiel in den letzten Jahren eine Verschiebung der Keimverteilung bei Harnweginfektionen zu den gramnegativen Stäbchenbakterien hin auf.

Die vorliegende Arbeit untersucht diese Veränderungen bei den Harnweginfekten einer Abteilung für extracorporale Dialyse.

Außerdem wird auf Fragen der Chemotherapie von Harnweginfekten eingegangen, bekanntlich ein Gebiet, auf dem die Einführung der Chemotherapeutica keine so umwälzenden Resultate gebracht hat wie bei anderen bakteriellen Infektionen.

B. Literaturübersicht

1. Problemkeime, Hospitalismus

Wie aus der Literatur ersichtlich ist, besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Stand der Bekämpfung von Krankheitserregern und den gerade aktuellen Problemkeimen. In der vorbakteriologischen Zeit waren Gasbrand, Sepsis, Wundrose, Kindbettfieber, Wundeiterungen und Tetanus gefürchtet, um mit Einführung der Antisepsis Mitte des 19. Jahrhunderts den Staphylococcen und Streptococcen zu weichen (8,71,125, 221). Eine neue radikale Cäsur stellte der Eingang des Penicillins in die Therapie 1940 dar, wodurch die Streptococcen völlig zurückgedrängt wurden, da sie keine Resistenz gegen das Penicillin entwickeln (101), Staphylococcen, gramnegative Keime und Pilze aber aufgrund natürlicher oder erworbener Unempfindlichkeit in den Vordergrund treten konnten (8,51,125,138,188, 206,222,234,235). Bei den gramnegativen Bakterien ist die primäre Resistenz gegen das Penicillin (71,101, 197) bzw. die Vernichtung ihrer natürlichen Antagonisten, der grampositiven Coccen, verantwortlich für die Zunahme zu machen (89,101,109), beim Staphylococcus aureus die rasche Resistenzentwicklung, begünstigt durch die anfangs zu großzügige Anwendung der Antibiotica (19, 49,66,74,116,125,235) und die Vernachlässigung der allgemeinen Krankenhaushygiene,der Asepsis und Antisepsis (8,125,130,138).

Dabei haben sich die gramnegativen Bakterien nicht in dem Maße bzw. nicht mit der Geschwindigkeit ausgebreitet, wie bei ihrer hohen primären Resistenz und der Selektion der grampositiven Coccen zu erwarten gewesen wäre (101), sondern in den fünfziger Jahren konzentrierte sich alles Interesse auf den sogenannten Staphy-

lococcenhospitalismus. Mit dem Staphylococcenhospitalismus beschäftigten sich z.B. besonders GRÜN, IRMER, KIENITZ, KIKUTH, KNÖRR. Schon 1947 berichteten FLOREY et al. (51) von einer Zunahme der Wundinfektionen durch gramnegative Keime, was die Autoren auf die Anwendung des Penicillins zurückführten. In den folgenden Jahren häufen sich dann Mitteilungen über dieselbe Erscheinung des Überhandnehmens gramnegativer Bakterien aus allen Fachrichtungen der Medizin, besonders im angelsächsischen, aber bald auch im deutschsprachigen Schrifttum:

WILHELM et al. (227) finden 1949 bei einem Vergleich der Flora von Harnweginfekten zwischen 1940 und 1948 eine Zunahme von Aerobacter aerogenes von ca. 7 auf ca. 50 %.

YOW (235) zeigt 1955 eine Zunahme von Coli, A. aerogenes, Proteus und Pseudomonas bei Meningitiden, Pneumonien, Bakteriämien, Wundinfektionen, Harnweginfektionen und Infektionen des Verdauungstraktes.

CARROL (32) weist 1955 darauf hin, daß Proteus und Pseudomonas präantibiotisch zusammen ca. 30 % der Infektionen in der Urologie verursachten, 1952/53 aber ca. 50 % und findet bei einem Vergleich der Jahre 1949/50 und 1952/53 beide genannten Keime im Anstieg begriffen.

KOCH (132) fand 1956 eine Zunahme der Bakteriämien mit gramnegativen Keimen in den USA von 1951 bis 1955.

EGGERS et al. (41): Ps. aeruginosa nimmt in der Pädiatrie an Häufigkeit zu (1958).

GRÜN (70) vermerkt 1959 neben den Staphylococceninfektionen eine Zunahme der Hospitalinfektionen mit E. coli, Proteus, Ps. aeruginosa und Candida albicans.

LATTIMER et al. (137) fanden 1959 eine Zunahme von A. aerogenes bei chronischen Harnweginfekten.

ROGERS (188) macht 1959 auf das wechselnde Muster lebensbedrohlicher bakterieller Erkrankungen aufmerksam, wobei der Harntrakt die häufigste Eintrittspforte für die Enterobakterien darstellt. Auch Pilzerkrankungen nehmen zu.

FINLAND et al. (49) fanden 1959 besonders beim Vergleich von Bakteriämien aus den Jahren 1935 (vor den Sulfonamiden), 1941 (zwischen Sulfonamiden und Penicillin), 1947 (nach Penicillin und Streptomycin), 1951 (nach Breitbandchemotherapeutica), 1953, 1955 und 1957 eine starke Zunahme von Proteus, Zunahmen von Coli, A. aerogenes und Ps. aeruginosa. Auch die Todesfälle bei Bakteriämien mit gramnegativen Bakterien zeigten diesen Zug. Von den grampositiven Keimen nahmen Staphylococcus aureus stark zu und Pneumococcen und Streptococcen ab.

KIKUTH (125) beschreibt 1960 einen Anstieg der Infektionen mit resistenten Stämmen von Proteus und Ps. aeruginosa, ferner einen Anstieg der Staphylococcen-Pneumonien und der Pneumonien durch Klebsiella pneumoniae.

ASAY et al. (7): Ps. aeruginosa ansteigend in der Pädiatrie (1960).

DOROSHOW et al. (38): A. aerogenes bei Harnweginfekten zunehmend (1960).

BARBER (8) führt 1961 ebenfalls die Zunahme der gramnegativen Bakterien, besonders der Ps. aeruginosa, auf die Penicillintherapie zurück.

(ohne Verfasser) (241): Seit 1950 stetiger Anstieg der gramnegativen Bakterien, besonders der Ps. aeruginosa (1961).

McHENRY et al. (152) fanden 1962 eine Zunahme der Bakteriämien mit gramnegativen Erregern und dabei besonders eine Steigerung des Anteils von Ps. aeruginosa von 1955 bis 1959.

SCHMIEDT (195) beschäftigt sich 1963 mit den bakteriämischen Schockzuständen, wobei die Eintrittspforte für gewöhnlich der Urogenitaltrakt ist, und die häufig zum Tode führen, da die zunehmenden Keime Proteus und Ps. aeruginosa der Chemotherapie Grenzen setzen.

PAUL et al. (169) sehen 1963 in dem "Opportunisten" Ps. aeruginosa den Hospitalkeim der Zukunft, der besonders Säuglinge bedroht.

HUBMANN (96) beobachtete 1963 bei Harnweginfekten eine Zunahme von Proteus um etwa das Doppelte von 1954/5 bis 1960/61.

KANZ (105) berichtet 1963 über den Anstieg von Proteus, Coli und Ps. aeruginosa in der Urologie.

PRIMAVESI (177): Ps. aeruginosa-Infektionen bei Neugeborenen nehmen zu (1964).

BUSH et al. (30) legen 1965 eine Elfjahresstudie über Harnweginfektionen aller stationär aufgenommenen Patienten vor. Anhand von 3 300 positiven Urinkulturen der Jahre 1953 bis 1963 ergibt sich eine Abnahme von Coli von ca. 50 auf 30 %, eine Abnahme der grampositiven Coccen (Enterococcen, Staphylococcus aureus, Streptococcen) von 25 auf 13 %, ein Gleichbleiben im Vorkommen von Ps. aeruginosa und eine Zunahme der übrigen gramnegativen Keime (Proteus, Klebsiella-Aerobacter) von ca. 20 auf 55 %.

KNAPP (130) gibt 1965 einen Überblick über den modernen Hospitalismus und hebt die Häufung von Staphy-

lococcen- und Dyspepsie-Coli-Infektionen beim Säugling sowie von therapieresistenten Harnweginfekten (Coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella) und Darminfekten beim Erwachsenen hervor.

BARBER (9) beurteilt 1966 das Staphylococcenproblem als zur Zeit günstiger und sieht das Problem der coliformen Keime sehr ernst, da ihre Häufigkeit und Therapieresistenz steigen.

GAYER et al. (61) finden 1966 bei Harnweginfektionen von 1956 bis 1964 einen Rückgang der seltenen Keimarten und eine Zunahme von Enterococcen, Coli und A. aerogenes.

SHIBATA et al. (201) berichten 1966 von einer Zunahme der Infektionen mit gramnegativen Bakterien in der Chirurgie. Auch die Resistenz dieser gramnegativen Erreger steigt an.

SIEGEL (203) fand beim Vergleich der Jahre 1959/64 und 1965 bei der Pyelonephritis einen Anstieg von A. aerogenes von 1,7 auf 5,2 %, von Ps. aeruginosa von 3 auf 4 % und eine Abnahme von S. aureus von 5 auf 1,1 %.

WÖCKEL (231) gibt von pathologisch-anatomischer Seite eine Übersicht über die steigende Bedeutung der Ps. aeruginosa.

REBER (180) konstatiert 1967 im Hospitalismusgeschehen eine Verschiebung immer mehr zugunsten der gramnegativen Bakterien, eine Zunahme der Septikämien mit Klebsiella, Proteus und Pseudomonas und damit auch der bakteriämischen Schockzustände, wie sie die gramnegativen Keime hervorrufen.

SCHIEK et al. (193): Ps. aeruginosa ist im Anstieg begriffen und kann überall im Krankenhaus gefunden werden (1967).

KESSNER et al. (119) bemerken 1967 ein Überwiegen der gramnegativen Keime im Krankenhaus bei einer Zunahme derselben sowohl im Krankenhaus als auch in der Bevölkerung.

FEIFEL et al. (45) sichteten 1968 das Obduktionsgut in München 1958 bis 1968 auf Tod durch Infekte, wobei sich ein Verhältnis der grampositiven zu den gramnegativen Erregern 1962 wie 1/1, 1966 wie 1/3 und 1967 wie 1/5 ergab.

FROHMÜLLER (54) meint 1968, in letzter Zeit eine Zunahme von Proteus bei der Pyelonephritis bemerkt zu haben.

LE RICHE (138) betont 1968 erneut die steigende Bedeutung der gramnegativen Keime Coli, Proteus und Ps. aeruginosa neben dem Staphylococcus aureus beim Hospitalismus.

MÜLLER (160) gibt 1968 für die Chirurgie eine Abnahme der Staphylococcus aureus-Infektionen (durch die penicillinasefesten Penicilline) in den letzten 10 Jahren an, dafür eine Zunahme der Infektionen mit dem ubiquitär im Krankenhaus vorkommenden Keim Ps. aeruginosa.

SANDER et al.(191) sehen 1968 Pseudomonas, Proteus und Klebsiella-Aerobacter heute als problematisch in der Therapie an und nicht mehr die grampositiven Coccen.

ALEXANDER et al. (2) fanden beim Vergleich der bakteriologischen Ergebnisse (1969) eines Medizinalunter-

suchungsamtes zwischen 1959 und 1968 eine statistisch gesicherte Zunahme von Proteus, Pseudomonas, Klebsiellen, Aerobacter, Enterococcen, Soor und Coli, dagegen eine Abnahme von Staphylococcen, Streptococcen, Pneumococcen, Haemophilus, Clostridien und Meningococcen. Außerdem fielen vermehrte Urineinsendungen auf.

Die meisten erwähnten Arbeiten kranken an fehlender mathematisch-statistischer Bearbeitung des Materials und operieren mit Prozentzahlen. Dennoch wird aus der Literatur deutlich, wie sich die Aufmerksamkeit auf gewisse Problemkeime (93), nämlich Coli, Proteus, Pseudomonas, Aerobacter (bzw. Klebsiella), Enterococcen und Staphylococcen konzentriert, die das Bild des modernen Hospitalismus ausmachen (8,45,116,125,130).

Da seit 1960 die penicillinasefesten Penicilline zur Verfügung stehen, ist die Staphylococcengefahr z.Zt. weitgehend gebannt (9,45,61,160,201), wenngleich sich Befürchtungen über Resistenzentwicklungen auch gegen die halbsynthetischen Penicilline in jüngster Zeit zu bestätigen scheinen (9,92,115). Gegen die gramnegativen Keime stehen zwar auch Präparate zur Verfügung, speziell das Ampicillin seit 1961 (28,99,165,221), das Polymyxin B und E (32,56, 88,123,124,169) wie auch das neuere Präparat Gentamycin (58,191,221).

Trotzdem sehen z.B. PAUL et al. (169) im Pyocyaneus den Hospitalkeim der Zukunft, BARBER (9) meint "with some coliform bacilli, particularly hospital strains, we are at present without any adequate weapons", was wohl damit zusammenhängt, daß es heute nicht mehr um Bakterienarten geht, die generell empfindlich oder unempfindlich gegen vorhandene Chemotherapeutica sind, sondern um Einzelstämme (208).

2. Chemotherapie von Harnweginfekten

Bei Harnweginfekten wird intensive Chemotherapie getrieben, aber mit dem geringsten Erfolg (47). KASS (107) meint, daß Harnweginfekte am schwierigsten von allen Infekten zu beherrschen seien. Das bezieht sich vor allem auf chronische und komplizierte Harnweginfekte, der acute Harnweginfekt stellt im allgemeinen kein therapeutisches Problem dar (65,83,88,93,100,154,168,204,205), es ist nur darauf zu achten, daß der Übergang in die Chronizität durch frühzeitige und ausreichende Chemotherapie vermieden wird (57,88,135,175).

Die Sulfonamide brachten eine erste Besserung der Harnweginfekttherapie (30), doch schon bald traten steigende Resistenzquoten der bei Harnweginfekten vorkommenden Erreger auf (19,33,60,68,71,187,211). Durch Einführung der Langzeitsulfonamide erlebten die Sulfonamide allerdings eine Renaissance (186) und haben heute wieder einen festen Platz in der Langzeittherapie chronischer Harnweginfekte (20,23, 81,88,98,113,157,238).

Das Streptomycin mußte wegen seiner Toxizität und der schnellen Resistenzbildung unter Streptomycintherapie verlassen werden (58,123,142).

Das Penicillin kommt wegen seines Wirkungsspektrums bei Harnweginfekten kaum in Frage (106). HITZENBERGER et al. (93) empfehlen die hochdosierte Penicillintherapie bei urologischen Infektionen.

Die häufigsten Erreger von Harnweginfektionen liegen dagegen im Bereich des immer noch sehr gern verwendeten Chloramphenicols (34,39,58,88,203), doch ist das Problem der Resistenzentwicklung unverändert gegeben (61,67,69, 71,88,127,187).

Die Tetracxcline beeinträchtigen nur E. coli und die Coccen, nicht dagegen Pseudomonas und Proteus (221). Es wird über gute gute Erfolge bei acuten und über Schwierigkeiten bei chronischen Harnweginfekten berichtet (43, 204,205).

Über die Resistenzentwicklung und die Resistenzverhältnisse gegen Tetracycline geben Auskunft (19,61,69,71,127, 187), wonach sich die übliche Resistenzzunahme der erst gut empfindlichen Erreger ergibt.

Die bedeutsamste Neuerung in der Therapie der Harnweginfekte, bzw. allgemein der Infekte mit gramnegativen Erregern, stellte die Einführung des Ampicillins seit Beginn der sechziger Jahre dar. Es wird teils für die Therapie der acuten Harnweginfekte (88,98), teils die der chronischen Harnweginfekte empfohlen (123).

Die Resistenzbildung gegen Ampicillin wird als gering angegeben (61), andere Autoren warnen vor ihr (88). Das Ampicillin hat gegenüber allen anderen bei Harnweginfekten wirksamen Mitteln (Sulfonamide, Tetracycline, Chloramphenicol, Nitrofurane, Nalidixinsäure) den entscheidenden Vorteil, nicht bakteriostatisch sondern bakterizid im Serum und Urin zu wirken(165).

Als Langzeittherapeuticum sind die Nitrofuran-Derivate hervorzuheben (58,88,113,123,168,202,203,210).

HELWIG (88), HASCHEK (82), GAYER et al. (61), ZIESCHE (238), BRAUN (20), WALTER et al. (221) berichten übereinstimmend von nur geringer Resistenzbildung der Harnweginfekterreger gegen die Nitrofurane.

Nalidixinsäure ist ein anderes gut wirksames Langzeittherapeuticum (58), geeignet bei Harnweginfektionen mit E. coli, Proteus, Aerobacter und Klebsiella (10,56,61,99, 123,165,221).

HELWIG (88), KIENITZ et al. (123) und BARLOW (10) beobachteten eine rasche Resistenzbildung der Erreger gegen die Nalidixinsäure unter der Therapie.

Die Nitrofurane und die Nalidixinsäure erreichen keine wirksamen Serumspiegel sondern nur wirksame Harnspiegel (34,82,88,99,165,185,203,210,221), sind also sogenannte Hohlraumdesinfizientien. Für die Nitrofurane wird allerdings eine Gewebswirkung auch ohne wirksame Serumspiegel durch die non-ionic-diffusion (passive Rückdiffusion aus den Nierentubuli ins Interstitium) diskutiert (114, 194).

WALTER et al. (221) erkennen den Nitrofuranen sogar bei höheren (Urin-)Konzentrationen eine bakterizide Wirkung zu.

Trotz Einsatz aller Chemotherapeutica waren die Erfolge bei chronischen Harnweginfekten aber im ganzen so enttäuschend (22,42,47,94,106,107,113,135,151,155,168,196, 210,226), daß nach immer neuen Wegen in der Therapie gesucht wurde.

So führte HASCHEK 1959 die Langzeittherapie ein (80), und KASS et al. (113) griffen auf die alten Harndesinfizientien wie Hexamethylentetramin, Mandelsäure und Hippursäure zurück. Obwohl sich manche Zweifel gegen den Wert der Langzeittherapie erhoben (58,63,98), wird sie von den meisten Autoren empfohlen als Ergänzung der initialen hochdosierten chemotherapeutischen Stoßtherapie (39,54,56,88,129,202).

Die Mißerfolge der Chemotherapie der Harnweginfekte beruhen aber beileibe nicht allein auf der bisher hervorgehobenen Resistenzentwicklung, sondern hängen mit einer Vielzahl von Faktoren zusammen, über die eine Übersicht geben: (12,47,50,88,98,113,129,140,186,219,221) und von denen nur der Keimwechsel und die Harnabflußhindernisse

als wichtigste Ursachen herausgegriffen seien. So sind die Diskrepanzen zwischen den Befunden in vitro und den Ergebnissen in vivo zu verstehen (34,38,69,82,83,128,129,139, 170) und daß trotz guter Empfindlichkeit der Erreger eines chronischen Harnweginfektes gegen getestete und dann applizierte Chemotherapeutica der klinische Erfolg ausbleiben kann (12,106). Die Frage nach einer optimalen Therapie der Harnweginfekte stellt sich in der Literatur etwa folgendermaßen dar: Einigkeit besteht, daß anatomische und funktionelle Veränderungen der Nieren und der ableitenden Harnwege infektionsbegünstigend und eine häufige Ursache für das Mißlingen der Chemotherapie sind, daß daher vor einer Chemotherapie, soll sie Erfolg haben, die urologische Sanierung stehen muß (1,47,54,58,60,62,66, 82-85,88,91,97,98,129,235,237).

Beim acuten unkomplizierten Harnweginfekt gilt es, mit allen Mitteln die Sanierung im ersten Schub herzustellen, da sonst leicht unbemerkt der Übergang in die Chronizität erfolgt (4,57,103,135,136,155,175,240).

Als Ergänzung der Initialtherapie z.B. mit Chloramphenicol oder Ampicillin empfehlen daher manche Autoren, nach Sterilwerden des Urins die Behandlung noch längere Zeit mit Sulfonamiden oder Nitrofuranen fortzusetzen (148,157,196).

Auch für den chronischen Harnweginfekt scheint sich eine initiale hochdosierte chemotherapeutische Stoßtherapie (Chloramphenicol, Ampicillin) mit anschließender, nötigenfalls jahrelanger, niedrigdosierter Langzeittherapie (Sulfonamide, Nitrofurane) durchzusetzen (39,59,88,95, 98, 129,192,202,203).

Über die intermittierende hochdosierte Stoßtherapie wird unterschiedlich geurteilt (Befürworter: 56,58,133; Gegner: 83,98).

Ganz uneinheitlich sind die Meinungen über den Wert einer prophylaktischen Chemotherapie bei Dauerkatheter, Phen-

acetinabusus, vesicoureteralem Reflux, in der Schwangerschaft, nach urologischen und gynäkologischen Operationen. Von den einen als nutzlos oder schädlich abgelehnt (12,13,40,55,106, 235), finden andere sie unter Umständen sinnvoll (37,85,196).

Eine Einschränkung der Nierenfunktion bedeutet eine erhebliche Einschränkung der chemotherapeutischen Möglichkeiten aufgrund der veränderten Pharmakokinetik. Kontraindiziert sind bei Niereninsuffizienz Tetracycline, Colistin und Polymyxin B, Bacitracin, Kanamycin, Gentamycin, Neomycin und Streptomycin; die Indikation für Nitrofurane ist eingeengt; normal dosieren lassen sich Chloramphenicol, Ampicillin, Penicillin, Novobiocin, Erythromycin, Sulfonamide und Cephalosporine. Die Verhältnisse bei Nalidixinsäure sind nicht genau bekannt (82,86,100,123,134,144,165,196,218).

C. Material

829 Krankengeschichten einer Abteilung für Nephrologie und extracorporale Dialyse (Leiter: Professor Dr. med. M. Kessel) der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Professor Dr. med. Günter Neuhaus) wurden auf Harnweginfekte durchgesehen. Das Material umfaßt die verfügbaren Krankengeschichten dieser Abteilung seit ihrem Bestehen 1957 bis zum Jahre 1967 einschließlich.

Unter den 829 Krankengeschichten waren 445 ohne positive Urinkulturen bzw. ohne Urinkulturen überhaupt bzw. mit Befunden von Tuberkelbakterien bzw. (sehr selten) mit abhanden gekommenen Urinbefunden, daneben 384 mit positiven, nichttuberkulösen Urinkulturen. Bei diesen 384 Patienten sind insgesamt 1 297 Keime nachgewiesen worden, wenn Mehrfachbestimmungen eines Erregers bei demselben Patienten berücksichtigt werden, oder 930, wenn Mehrfachbestimmungen nicht mitgezählt werden.

Tab. 1 und Abb. 1 und 2 geben einen Überblick über das Material mit Aufschlüsselung nach dem Geschlecht der Patienten.

Tab. 1: Material, absolut und in %

	♀	♂	zusammen
durchgesehene Krankengeschichten insges.	461 = 55,5 % aller Pat.	368 = 44,5 % aller Pat.	829 = 100 %
Pat. mit positiver Urinkultur	230 = 60 % (= 50 % d. ♀)	154 = 40 % (= 42 % d. ♂)	384 = 100 %
Pat. ohne positive Urinkultur	231 = 52 % (= 50 % d. ♀)	214 = 48 % (58 % d. ♂)	445 = 100 %
Befunde (ohne Mehrfachbestimmungen) (Bef.o.)	596 = 64 %	334 = 36 %	930 = 100 %
Befunde (mit Mehrfachbestimmungen) (Bef.m.)	870 = 67 %	427 = 33 %	1 297 = 100 %

Bei Jahrgangszählungen tritt neben die Zahl von 384 Patienten die von 410 Patienten, weil mehrere Patienten wiederholt aufgenommen und dadurch bei Jahrgangszählung mehrfach erfaßt wurden (s. Tab. 2).

Tab. 2:

364	Patienten	1 x	erfaßt	= 364
14	"	2 x	"	= 28
6	"	3 x	"	= 18

384 Patienten sind zusammen 410 mal erfaßt worden.

Für jeden bei einem Patienten neu gefundenen Erreger (erstmaliges Auftreten, nach Keimwechsel, bei Reinfektion) wurde eine Doppelrandlochkarte angelegt. Da das betreffende

Abb. 1
Material

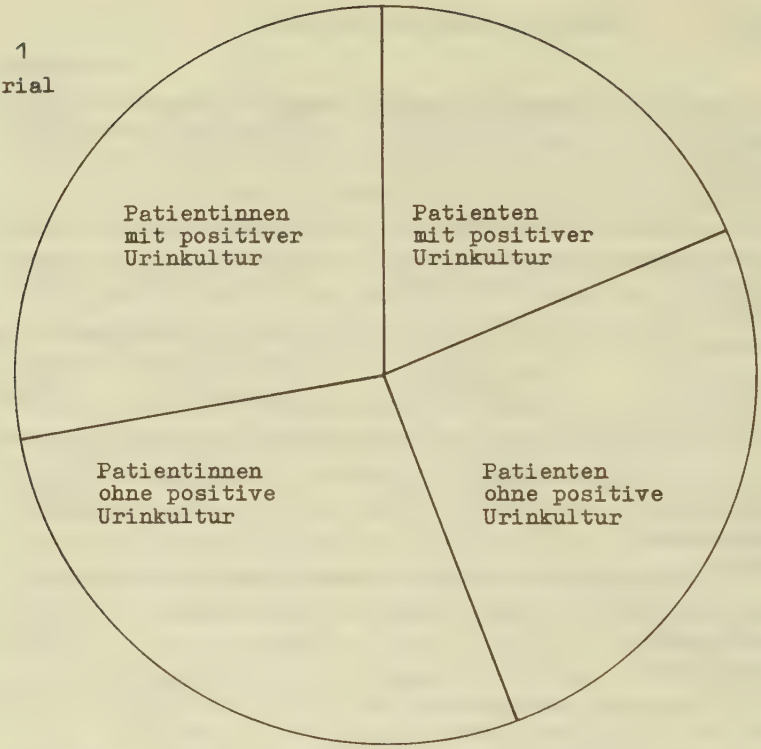
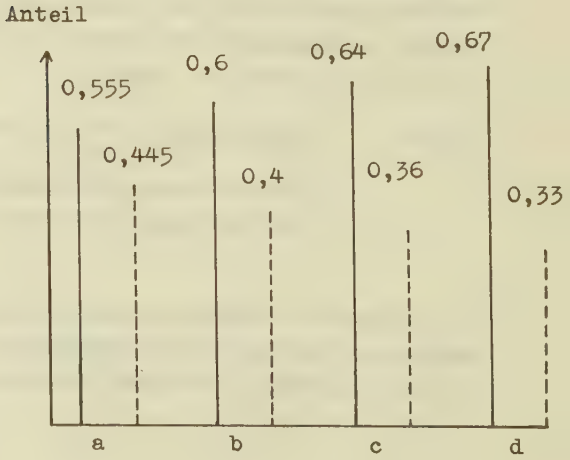


Abb.2
Material

a) Pat. insgesamt
b) Pat. mit pos. Urinbefunden
c) Bef.$_o$
d) Bef.$_m$

——— ♀
- - - - ♂



Untersuchungsamt die Einsendungen nur qualitativ bewertet, wurden alle Befunde festgehalten, auch solche über Bouillonanreicherung. Auf der Doppelrandlochkarte sind folgende Informationen niedergelegt:

1. Anzahl der aufeinanderfolgenden Nachweise des Keimes bei diesen Patienten (Mehrfachnachweis).

2. Mischflora: Dabei unterschieden wir nur, ob der betreffende Keim dauernd oder zeitweise zusammen mit anderen Keimen auftrat. Der zeitliche Ablauf und die Zusammensetzung der Begleitflora wurden vernachlässigt.

   Zur Arbeitsweise des zuständigen Medizinaluntersuchungsamtes ist anzumerken, daß Resistenzbestimmungen bei Mischflora meist summarisch durchgeführt werden.

3. Verlauf (therapeutischer Effekt), soweit an den bakteriologischen Befunden ablesbar. Mikroskopische Untersuchungen von Harnsediment auf Bakterien und Leukocyten blieben unberücksichtigt.

   a) Der Erreger verschwindet ("Erreger weg")
   b) Keimwechsel (Infektionswechsel)
   c) keine weiteren Kontrollen wegen Entlassung, } VET
   d) Verlegung oder } VET
   e) Tod des Patienten. } VET

   Besonders nach mehrmaligem Nachweis eines Erregers bei ungezielter oder gar keiner Chemotherapie ist unter 3 c-e anzunehmen, daß die Infektion unbeeinflußt blieb.

4. Ersterreger: Es wurde differenziert, ob der Keim alleine oder zusammen mit anderen Keimen, also in Mischflora, im ersten Urinbefund des Patienten auftauchte. Diese Information hat insofern geringen Aussagewert, als viele

Patienten schon vorher in anderen Abteilungen oder Krankenhäusern, deren Befunde und therapeutische Maßnahmen nicht bekannt sind, stationär behandelt worden sind.

5. Hauptdiagnose des Patienten, entnommen aus dem Krankenblatt, der Epikrise (Arztbrief) oder dem Sektionsbericht.

6. Diagnosegruppe (in Anlehnung an (161) (s. Tab. 3):

   a) Entzündungen der Niere(n) und der ableitenden Harnwege
   b) postrenale Anurie (PRA)
   c) acutes Nierenversagen (ANV)
   d) chronische Niereninsuffizienz bei renalen Erkrankungen, soweit diese nicht unter 6a fallen
   e) chronische Niereninsuffizienz bei nichtrenalen Erkrankungen
   f) keine Nierenerkrankung (z.B. Lebercoma)

Tab. 3: Diagnosegruppen, unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Patienten

Die Entzündungsgruppe ist aufgeteilt in Glomerulonephritis, Pyelonephritis und sonstige Entzündungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege. 6d und 6e sind zusammengefaßt zur chronischen Niereninsuffizienz, 6f ist als "Rest" angeführt.

Diagnosegruppe	♂	♀	zusammen
postrenale Anurie	3	12	15
acutes Nierenversagen	38	69	107
chronische Niereninsuffizienz	32	25	57
Glomerulonephritis	41	21	62
Pyelonephritis	23	65	88
sonstige Entzündungen	14	35	49
Rest	3	3	6
zusammen	154	230	384

7. Geschlecht des Patienten

8. Altersgruppe des Patienten nach 10-Jahres-Klassen (s. Tab. 4)

Tab. 4: Altersgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechtes

Altersgruppe	♂	♀	zusammen
0 - 9 Jahre	2	1	3
10 - 19 "	9	9	18
20 - 29 "	25	31	56
30 - 39 "	19	29	48
40 - 49 "	22	43	65
50 - 59 "	37	60	97
60 - 69 "	34	42	76
70 - 79 "	5	12	17
80 - 89 "	1	3	4
zusammen	154	230	384

9. Aufnahmejahr des Patienten: Blieb ein Erreger kontinuierlich über mehrere, eventuell weit auseinanderlie ende stationäre Aufnahmen nachweisbar, so trägt die Karte das Jahr derjenigen Aufnahme, bei der der Erreger zuerst gefunden worden war. In solchen Fällen wird also eine Kontinuität angenommen (Mehrfachnachweis), obwohl auch eine Reinfektion mit demselben Erreger in Frage käme. Analoges gilt für den Keimwechsel, wobei unter den geschilderten Umständen statt dessen auch eine Neuinfektion mit einem anderen Erreger zugrunde liegen kann.

10. Untersuchungsmaterial (s. Tab.5):

a) Katheterurin (selten auch Punktionsurin)
b) Strahlurin (und selten Fistelurine)

Bei Nachweis desselben Erregers sowohl in Strahl- als auch in Katheterurinproben registrierten wir unter 10a.

Tab. 5: Untersuchungsmaterial

	$Bef._m$	$Bef._o$
Katheterurine	1105	777
Strahlurine	192	153
zusammen	1297	930

11. Chemotherapie (außer lokaler Chemotherapie)

a) keine Chemotherapie

b) Jedes einzelne Chemotherapeuticum, das auf den Keim einwirkte, wurde erfaßt zusammen mit seiner Wirksamkeit gemäß dem Antibiogramm und unter Berücksichtigung von Kreuzresistenzen (221) nach den 4 Kategorien

"gut und sehr gut empfindlich" (+)

"mäßig, partiell oder nicht empfindlich" (-)

"im Antibiogramm nicht mitgetestet (ungezielt)" (0)

"wechselnde Empfindlichkeit in verschiedenen Antibiogrammen" (+ -)

Antimycotica wurden nicht auf Karten für Bakterien und auf Karten für Hefen wurden nur Antimycotica eingetragen.

Nicht erfaßt ist die Dauer und Dosierung der Chemotherapie, auch nicht die zeitliche Koordination mehrerer chemotherapeutischer Maßnahmen, keine lokale Chemotherapie, nicht die Applikationsart, und schließlich ist nicht berücksichtigt, ob neben dem Harnweginfekt noch andere Infekte, z.B. der Atemwege bestanden.

12. zu einzelnen Erregern:

a) Die Coli-Gruppe umfaßt E.coli, E. coli hämolytica und Paracoli.

b) Pseudomonas ist unterteilt in Ps. aeruginosa, Ps. fluorescens und "Farbstoffbildner", wobei letzterer Terminus für nicht näher differenzierte Pseudomonaden steht. Entsprechend wurde ein Übergang z.B. von Farbstoffbildnern zu Ps.aeruginosa nicht als Keimwechsel sondern als Mehrfachnachweis von Ps. aeruginosa abgelocht unter der Annahme, daß die Differenzierung beim ersten Nachweis nicht gelang.

c) Streptococcen und Enterococcen sind getrennt behandelt.

D. Ergebnisse

1. Änderungen der Keimverteilung bei Harnweginfekten

Die Häufigkeitsverteilung der Keime über den gesamten Zeitraum 1957 -1967 zeigt Tab. 6

Tab. 6: Häufigkeit der einzelnen Erreger im Zeitraum 1957-1967, ohne und mit Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen, absolut und in Anteilen an der Gesamtbefundzahl.

	$Bef._o$		$Bef._m$	
	absolut	Anteil	absolut	Anteil
Coligruppe	292	0,314	496	0,382
Enterococcen	180	0,194	224	0,173
Proteus	128	0,138	189	0,146
S. aureus	80	0,086	103	0,079
S. albus	83	0,089	91	0,070
A. aerogenes	47	0,051	52	0,040
Pseudomonas	60	0,065	73	0,056
Streptococcen	33	0,035	36	0,028
Hefen	21	0,022	27	0,020
Alcaligenes	2	0,002	2	0,001
Corynebakt.	2	0,002	2	0,001
Xerosebakt.	1	0,001	1	0,000...
Pneumococcen	1	0,001	1	0,000...
zusammen	930	1,000	1 297	1,000

Keime der Coligruppe sind demnach mit Abstand die am häufigsten auftretenden Erreger. Es folgen Enterococcen und Proteus, alle übrigen sind von untergeordneter Bedeutung. (Etwa gleichgeordnete Gruppen sind S.aureus et albus/ Pseudomonas und Aerobacter aerogenes/Streptococcen und Hefen spielen praktisch keine Rolle.)

Abb. 3 und 4 geben einen optischen Eindruck der in Tab. 6 dargestellten Verteilung.

Bei Auffächerung der Befunde nach Jahren ergeben sich Tab. 7 sowie Tab. 8 und 9.

Tab. 7: Patienten und Befunde nach Jahrgang

Jahr	Pat.	$Bef._o$	$Bef._m$
57	3	8	9
58	10	26	31
59	24	49	70
60	24	46	72
61	40	68	87
62	52	133	191
63	55	112	143
64	48	98	128
65	67	194	286
66	36	69	85
67	51	127	195
zus.	410	930	1297

Tab. 9 ist der Ausgangspunkt für die statistische Berechnung der Häufigkeitszu- bzw. - abnahme der einzelnen Erreger im untersuchten Zeitraum. Tab. 9 ist insofern zuverlässiger als Tab. 8, da sie unabhängiger von der Intensität der Diagnostik (sprich: Mehrfachnachweise) ist. In einer später zu erläuternden Berechnung läßt sich zwar keine statistisch signifikante Zunahme ($\chi P > 0{,}05$) der Mehrfachnachweise und d.h. der diagnostischen Bemühungen im untersuchten Zeitabschnitt nachweisen, dennoch bleiben prinzipielle Bedenken gegen die Auswertung der Tab. 8 mit ihrer Berücksichtigung der Mehrfachnachweise bestehen.

Die Regressionsberechnung sei am Beispiel der Keime der Coligruppe erläutert: Zunächst erhält jedes Jahr ein bestimmtes statistisches Gewicht, das sich nach den insgesamt in diesem Jahr erhobenen Befunden richtet. Für jeweils 30 Befunde setzten wir das Gewicht 1. So erhält

Abb. 3

Anteile der Erreger an den Gesamtbefunden - ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen

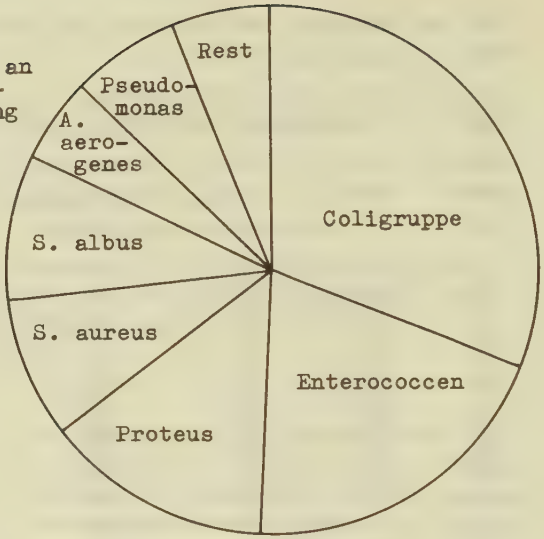
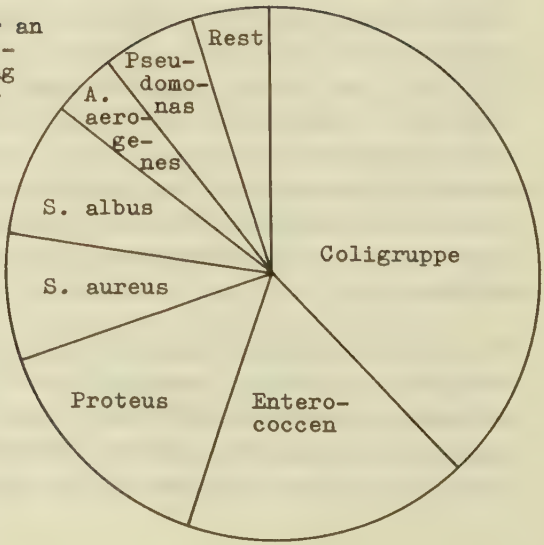


Abb. 4

Anteile der Erreger an den Gesamtbefunden - mit Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen



Tab. 8: Befunde aufgeschlüsselt nach Jahren und Erregern, mit Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen

Jahr	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	zusammen
Pat.	3	10	24	24	40	52	55	48	67	36	51	410
Coli-gruppe	0	10	31	32	36	78	59	47	100	31	72	496
Entero-coccen	2	5	15	10	17	39	31	28	40	18	19	224
Proteus	0	2	7	12	8	12	23	23	47	16	39	189
S.aureus	4	2	4	7	10	14	8	7	31	3	13	103
S.albus	2	6	7	1	9	21	11	5	15	6	8	91
A.aerogenes	0	2	3	3	1	8	1	1	12	3	18	52
Pseudomonas	0	2	1	4	3	4	6	7	23	6	17	73
Streptococcen	1	1	1	1	2	9	3	6	6	2	4	36
Hefen	0	1	1	1	1	2	1	3	12	0	5	27
Alcaligenes	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Coryneb.	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Xeroseb.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Pneumococcen	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
zus.	9	31	70	72	87	191	143	128	286	85	195	1 297

Tab. 9: Befunde aufgeschlüsselt nach Jahren und Erregern, ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen

Jahr	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	zusammen
Pat.	3	10	24	24	40	52	55	48	67	36	51	410
Coligruppe	0	7	16	18	25	37	40	31	59	21	38	292
Enterococcen	2	4	13	8	13	30	29	22	24	18	17	180
Proteus	0	2	4	7	6	7	16	17	35	12	22	128
S. aureus	3	2	4	4	9	13	7	6	20	3	9	80
S. albus	2	6	6	1	8	21	9	5	14	6	5	83
A. aerogenes	0	2	3	3	1	7	1	1	11	2	17	47
Pseudomonas	0	1	1	2	3	4	6	7	18	5	13	60
Streptococcen	1	1	1	1	2	8	3	5	5	2	4	33
Hefen	0	1	1	1	1	2	1	3	8	0	3	21
Alcaligenes	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Corynebakt.	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Xerosebakt.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Pneumococcen	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
zusammen	8	26	49	46	68	133	112	98	194	69	127	930

das Jahr 1957 mit nur 8 Befunden das Gewicht 0, geht also nicht in die Berechnungen ein; das Jahr 1958 erhält das Gewicht 1, 1959 das Gewicht 2, 1960: 2, 1961: 2, 1962: 4, 1963: 4, 1964: 3, 1965: 6, 1966: 2, 1967:4. Durch diese Maßnahme erreichen wir, daß die Jahre entsprechend ihrer Bedeutung oder Aussagekraft, die ja mit steigender Zahl von Befunden wächst, in die folgenden Rechnungen eingehen.

Die Jahre 1957 bis 1967, die später auf der Abszisse "Zeit" erscheinen werden, bekommen die x-Werte: -5, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5. Danach werden die relativen Intensitäten der Keime der Coligruppe für jedes Jahr gebildet, d.h. der Anteil der Colibefunde an den Gesamtbefunden jeden Jahres: Es entsteht für 1957 der Bruch 0/8, 1958 der Bruch 7/26, 1959 der Bruch 16/49 usw. Diese Brüche (relative Intensitäten) stellen die beobachteten y-Werte dar. Es werden jetzt die Summen der gewogenen y- und x-Werte gebildet, d.h. jeder x-Wert und jeder y-Wert geht soviele Male in die Berechnung der Summe der x- bzw. der y-Werte ein, wie das zugehörige Jahr statistische Gewichte besitzt (s.o.). Wir erhalten:

$\Sigma x_g = 40$ (Summe der gewogenen x-Werte) und

$\Sigma y_g = 9{,}5597$ (Summe der gewogenen y-Werte).

Indem wir die Summe der statistischen Gewichte der einzelnen Jahre bilden, erhalten wir n. $n = 30$

Die gewogenen arithmetischen Mittel von y und x, $\bar{x}_g$ und $\bar{y}_g$ sind dann:

$$\bar{x}_g = \Sigma x_g / n = 1{,}3333 \text{ und}$$

$$\bar{y}_g = \Sigma y_g / n = 0{,}3186.$$

Weiterhin bilden wir die Summen der Quadrate der gewogenen x- und y-Werte, wobei wieder das Quadrat jedes x- bzw. y-Wertes so oft in die Berechnung der Summe der Quadrate

der x- und y-Werte eingeht, wie das zugehörige Jahr statistische Gewichte hat:

$$\sum x_g^2 = 246 \text{ und } \sum y_g^2 = 3{,}07972.$$

Zuletzt müssen die Produkte xy, wiederum unter Berücksichtigung der statistischen Gewichte, gebildet und addiert werden:

$\sum x_g y_g = 11{,}8822$ (Summe der Produkte der gewogenen y-x-Werte).

Mit diesen Größen, n, $\sum x_g$, $\sum x_g^2$, $\bar{x}_g$, $\sum y_g$, $\sum y_g^2$, $\bar{y}_g$ und $\sum xy$, kann die Regressionsberechnung beginnen. Wir errechnen:

$S_x = \sum x_g^2 - \bar{x}_g \sum x_g = 192{,}68$ (Zähler der Varianz von x)

$S_y = \sum y_g^2 - \bar{y}_g \sum y_g = 0{,}03372$ (Zähler der Varianz von y)

$S_{xy} = \sum x_g y_g - \bar{x}_g \sum y_g = -0{,}8578$ (Zähler der Kovarianz von xy)

Der Regressionskoeffizient b, oder das Steigungsmaß ist nun:

$$b_{yx} = \tan \alpha = S_{xy} / S_x = -0{,}004453.$$

Die Keime der Coligruppe nehmen also, da der Regressionskoeffizient b ein negatives Vorzeichen hat, im untersuchten Zeitraum an Häufigkeit ab. (Versetzt man im Regressionskoeffizienten b das Komma um 2 Stellen nach rechts, so kann man die durchschnittliche Änderung der Häufigkeitsrate pro Jahr in Prozent ablesen: Die Keime der Coligruppe nehmen im untersuchten Zeitraum um 0,4453 % pro Jahr anteilmäßig unter den Erregern von Harnweginfekten ab.)

Es erhebt sich nun die entscheidende Frage, ob dieser Abnahme eine Signifikanz zukommt, ob also die Abweichung

der Regressionsgeraden von der Horizontalen rein zufällig bedingt ist, oder ob sie Ausdruck einer tatsächlichen Abnahme im Vorkommen von Keimen der Coligruppe ist.

Dazu müssen wir die Standardabweichung s_b errechnen:

$$s_b = \sqrt{\frac{S_y - b \cdot S_{xy}}{(n-2)\, S_x}} = 2{,}35 \cdot 10^{-3} \quad ,$$

und nach dem t-Test von STUDENT den Quotienten $t = b / s_b$. Er ergibt sich mit den eingeführten Zahlenwerten zu 1,891. Für 28 Freiheitsgrade (Anzahl der Freiheitsgrade = n - 2) gehört hierzu eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit 2P = 0,10 = 10 %. Das bedeutet, daß die Wahrscheinlichkeit einer nur zufälligen Abweichung der Regressionsgeraden von der Horizontalen 10 % beträgt. Da in der Medizin üblicherweise Wahrscheinlichkeiten von 0,05 = 5 % als Significanzgrenze gefordert werden (229), ist die im Beispiel erhaltene Wahrscheinlichkeit also nicht ausreichend, um eine Significanz der Steigung zu beweisen.

Diese Berechnung der Regression wurde für alle praktisch wichtigen Erreger (Coligruppe bis Pseudomonas in Tab.6) und außerdem nach Geschlecht der Patienten getrennt durchgeführt.

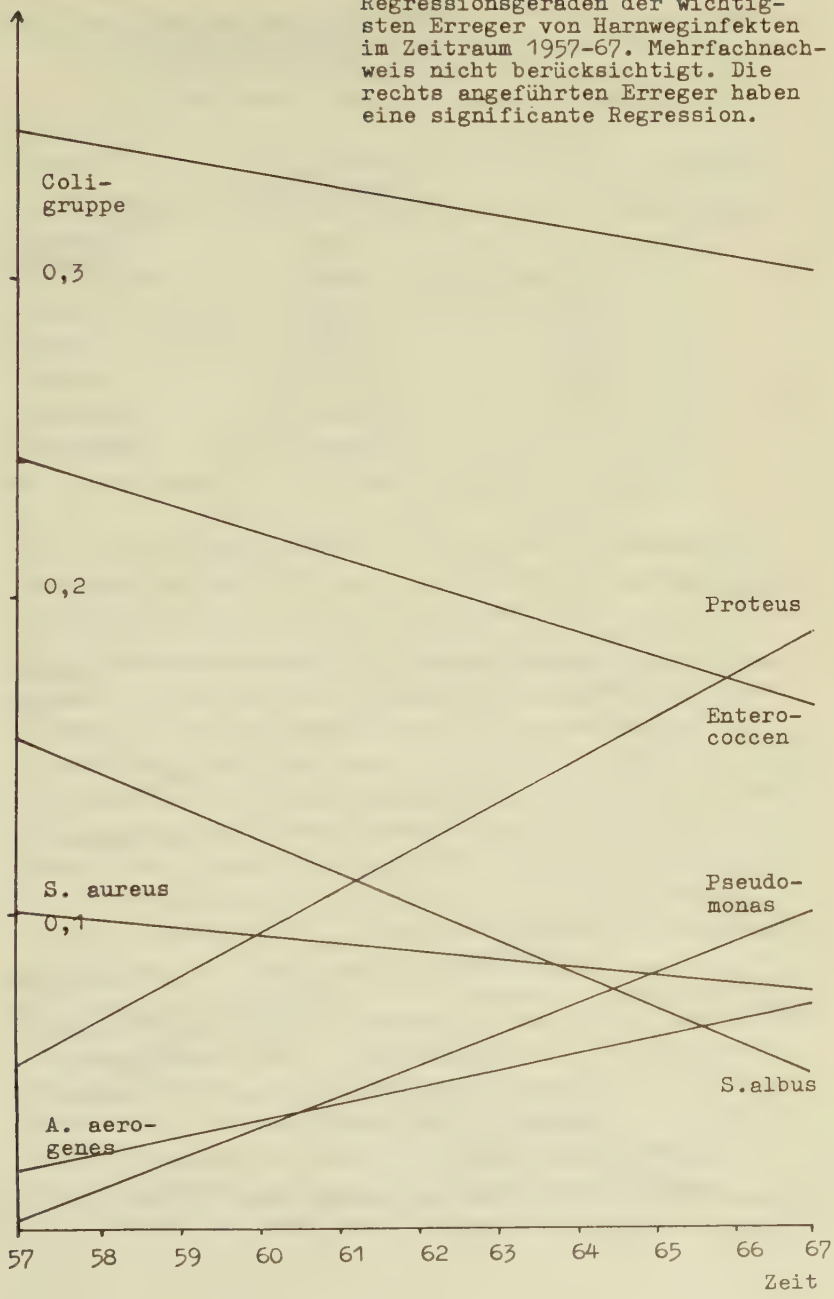
In ganz analoger Weise berechnen wir die Regression der Mehrfachbestimmungen bzw. , was dasselbe ist, der Einfachbestimmungen. Dabei ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit 2P = 0,20 und eine Regression der Einfachbestimmungen b = -0,006365. Es gilt also in noch verstärktem Maße genau dasselbe wie für das oben durchgerechnete Beispiel. Die Einfachbestimmungen nehmen im untersuchten Zeitraum zwar ab (die Mehrfachbestimmungen nehmen mit derselben Wahrscheinlichkeit zu), jedoch nicht statistisch significant. Es wäre also gegen eine Auswertung auch der Tab. 8 (mit

Berücksichtigung der Mehrfachbestimmungen) nichts einzuwenden, da eine vermehrte Diagnostik sich statistisch nicht erhärten läßt, somit dieselben Ergebnisse resultieren müßten wie bei Berechnung der Regressionen der einzelnen Erreger aus Tab.9, nur mit dem Vorteil größerer Genauigkeit, da die Zahl der Befunde in Tab. 8 naturgemäß größer ist als in Tab. 9. Wenn die Ergebnisse solcher Regressionsberechnung dennoch mit der größten Skepsis betrachtet werden müssen, so aus folgender Überlegung heraus: Es wäre denkbar, daß die nicht significant vermehrte Diagnostik sich auf eine nicht significante Regression aufpfropfte, so daß letztlich eine Significanz heraus käme. Andererseits hat die Berücksichtigung von Mehrfachnachweisen den Vorteil, daß die therapeutisch problematischen und daher wiederholt nachgewiesenen Erreger sich stärker hervorheben.

Tab. 10 und 11 und Abb. 5 und 6 geben einen Überblick über beides, sowohl die Regressionen, wie sie sich ohne Berücksichtigung der Mehrfachbestimmungen darstelllen, als auch die Regressionen mit Berücksichtigung der Mehrfachbestimmungen.

Abb. 5

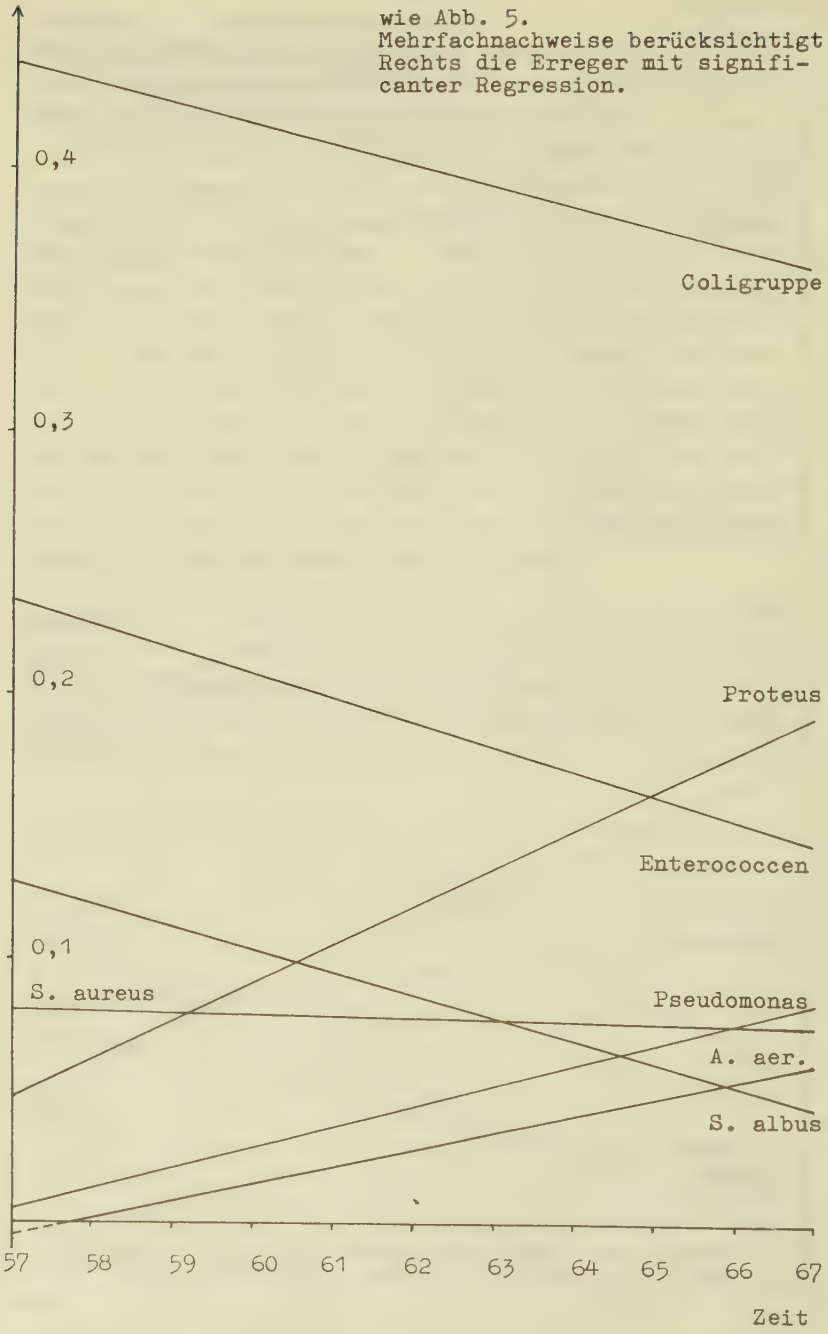
Regressionsgeraden der wichtigsten Erreger von Harnweginfekten im Zeitraum 1957-67. Mehrfachnachweis nicht berücksichtigt. Die rechts angeführten Erreger haben eine significante Regression.



relative Intensität

Abb. 6

wie Abb. 5.
Mehrfachnachweise berücksichtigt.
Rechts die Erreger mit signifikanter Regression.



Tab. 10: Regressionskoeffizienten der relativen Intensitäten der wichtigsten Erreger von Harnwegeinfekten und deren Bewertung.
Mehrfachnachweise nicht berücksichtigt.

Erreger	Regressionskoeffizient	2 P	Bewertung
Coligruppe	- 0,004453	0,10	0
Enterococcen	- 0,008696	< 0,05	↓
Proteus	+ 0,01353	< 0,001	↑
S. aureus	- 0,002564	0,20	0
S. albus	- 0,01074	< 0,005	↓
Pseudomonas	+ 0,009605	< 0,001	↑
A. aerogenes	+ 0,005034	0,10	0

In der Auswertung halten wir uns nur an die Ergebnisse, die ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen entstanden sind (Abb. 5 und Tab. 10 und 11).

Die eindeutigsten Resultate liefern Proteus und Pseudomonas, die bei Männern, Frauen und insgesamt significant zunehmen, sowie S. aureus, der stets gleichbleibt. Geschlechtsunterschiede bieten S. albus, A. aerogenes, die Enterococcen und die Coligruppe: Die Enterococcen nehmen bei Frauen und insgesamt significant ab, S. albus bei Männern und insgesamt. Die Keime der Coligruppe nehmen nur bei Frauen significant ab, sonst sind sie gleichbleibend häufig, der A. aerogenes nimmt nur bei Männern significant zu, sonst bleibt er gleich häufig.

Zunahmen überhaupt sind demnach zu verzeichnen bei Proteus, Pseudomonas und A. aerogenes, also ausschließlich bei gramnegativen Bakterien, Abnahmen bei S. albus, Enterococcen und den Keimen der Coligruppe, wobei die beiden grampositiven Erreger insgesamt und jeweils bei einem Geschlecht abnahmen, die Keime der Coligruppe aber nur bei den weiblichen Patienten.

Bezüglich der Enterococcen muß erwähnt werden, daß in den Jahren 1957 bis 1959 das Proteus-Hemmverfahren zur Darstellung der Enterococcen noch nicht entwickelt war. Proteuskeime konnten also Enterococcenkulturen überwuchern, während in den späteren Jahren infolge Anwendung des Proteus-Hemmverfahrens die Ausbeute an Enterococcennachweisen an sich wuchs. Um so stärker muß der beobachtete Rückgang an Enterococcen bewertet werden.

Im großen und ganzen darf somit die Arbeitshypothese von der Zunahme der gramnegativen und der Abnahme der grampositiven Keime als bestätigt gelten.

Tab. 11: Regressionen der relativen Intensitäten der wichtigsten Erreger von Harnweginfektionen im Zeitraum 1957-1967.

Bewertung nach dem t-Test von STUDENT mit einer Signifikanzgrenze bei $2P < 0{,}05$ (5 %).
Aufschlüsselung nach Geschlecht und mit und ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen.

		Geschl.	Regressionskoeffizient	2 P	Bewertung
Coligruppe	$Bef._o$	♂	+ 0,009292	0,10	0
		♀	- 0,009116	< 0,05	↓
		zus.	- 0,004453	0,10	0
	$Bef._m$	♂	+ 0,008678	< 0,05	↑
		♀	- 0,01519	< 0,001	↓
		zus.	- 0,008187	< 0,001	↓
Enterococcen	$Bef._o$	♂	+ 0,001618	0,20	0
		♀	- 0,01693	< 0,001	↓
		zus.	- 0,008696	< 0,05	↓
	$Bef._m$	♂	- 0,004624	0,50	0
		♀	- 0,00101	0,80	0
		zus.	- 0,009072	< 0,005	↓
Proteus	$Bef._o$	♂	+ 0,01066	0,025	↑
		♀	+ 0,01737	< 0,001	↑
		zus.	+ 0,01353	< 0,001	↑
	$Bef._m$	♂	+ 0,01374	< 0,01	↑
		♀	+ 0,01818	< 0,001	↑
		zus.	+ 0,01419	< 0,001	↑
S.aureus	$Bef._o$	♂	- 0,003531	0,60	0
		♀	- 0,002049	0,30	0
		zus.	- 0,002564	0,20	0
	$Bef._m$	♂	- 0,002354	0,70	0
		♀	- 0,0009988	0,50	0
		zus.	- 0,0005098	0,80	0
S. albus	$Bef._o$	♂	- 0,029500	< 0,001	↓
		♀	- 0,002453	0,30	0
		zus.	- 0,01074	< 0,005	↓
	$Bef._m$	♂	- 0,02797	< 0,001	↓
		♀	- 0,001686	0,10	0
		zus.	- 0,008426	< 0,001	↓

Forts. Tab. 11

		Geschl.	Regressions-koeffizient	2 P	Bewer-tung
Pseudomonas	$Bef._o$	♂	+ 0,007337	< 0,05	↑
		♀	+ 0,01212	< 0,001	↑
		zus.	+ 0,009605	< 0,001	↑
	$Bef._m$	♂	+ 0,006711	0,10	0
		♀	+ 0,01041	< 0,001	↑
		zus.	+ 0,00764	< 0,001	↑
A. aerogenes	$Bef._o$	♂	+ 0,01176	0,025	↑
		♀	+ 0,000389	0,95	0
		zus.	+ 0,005034	0,10	0
	$Bef._m$	♂	+ 0,009574	< 0,001	↑
		♀	+ 0,002616	0,30	0
		zus.	+ 0,006611	< 0,001	↑

2. Verlauf bzw. therapeutischer Effekt bei Harnwegsinfektionen

Vor der Mitteilung weiterer Ergebnisse sei kurz der Chi-Quadrat-Test erklärt, der im folgenden viel angewendet wird.

Der Chi-Quadrat-Test ist geeignet zur Auswertung von Tabellen mit beliebig vielen Spalten und Zeilen, bei denen zwischen der beobachteten Verteilung und einer gleichförmigen Erwartungsverteilung verglichen werden soll.

Ausgangspunkt ist die Zahlentabelle, in deren Feldern die beobachteten Werte (Istwerte) stehen, am Ende der Zeilen die Zeilensummen, am Schluß jeder Spalte die Spaltensumme. Die Summe der Zeilensummen ist gleich der Summe der Spaltensummen und sei Endsumme genannt.

Es wird sodann eine zweite Tabelle mit ebensovielen Zeilen und Spalten wie in der Ausgangstabelle angelegt, in deren Feldern die Soll- oder Erwartungswerte stehen, wie sie der Nullhypothese entsprächen, d.h. die Zeilenverteilungen sind in dieser Tabelle gleich. Zeilen-und Spaltensummen dieser zweiten Tabelle stimmen mit denen der ersten Tabelle überein. Jeder einzelne Sollwert wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Sollwert} = \frac{\text{zugehörige Spaltensumme} \cdot \text{zugehörige Zeilensumme}}{\text{Endsumme}}$$

Kein Sollwert darf kleiner als 5 sein. Ist dies doch einmal der Fall, so kann durch Zusammenfassung benachbarter Klassen eine genügend besetzte Klasse geschaffen werden. Dieselbe Zusammenfassung muß dann natürlich auch in der Ausgangstabelle durchgeführt werden.

Die dritte und letzte Tabelle, wieder mit derselben Anzahl von Zeilen und Spalten, hat in ihren Feldern folgende Größe stehen:

$$\frac{(\text{Sollwert} - \text{Istwert})^2}{\text{Sollwert}}$$

Die Endsumme dieser Tabelle ist das gesuchte Chi-Quadrat. Die zugehörige Anzahl Freiheitsgrade wird berechnet nach der Formel:

Anzahl der Freiheitsgrade = (Anzahl Zeilen - 1) ·(Anzahl Spalten - 1) .

In der X^2 - Verteilungstabelle suchen wir in der Zeile des betreffenden Freiheitsgrades den erhaltenen Wert für X^2 auf und finden am Kopf der betreffenden Spalte die Irrtumswahrscheinlichkeit P. Ist P kleiner als 0,05 (5 %), so wird der Unterschied zwischen Beobachtung (Istwerte) und Erwartung (Sollwerte) als significant angesehen, d.h. die Zeilenverteilungen entsprechen dann nicht der Nullhypothese, sondern sind significant verschieden voneinander. Um zu finden, welche Tabellenfelder das große X^2 und dadurch die significante Abweichung von der Nullhypothese verursacht haben, suchen wir in der dritten Tabelle die herausragenden Werte. Ist darin der Sollwert größer als der Istwert, so liegt eine Abweichung nach unten, im umgekehrten Falle nach oben vor.Beispiel: Tab. 13, 13a und 13b.

Tab. 13: Verläufe in Abhängigkeit vom Vorkommen des Erregers bei Mono- oder Mischinfekten

(Istwerte)	Err.weg	Keimwechsel	VET	zusammen
Monoinfekte	45	87	179	311
Erreger dauernd oder zeitweise in Mischflora	153	139	327	619
zusammen	198	226	506	930

Tab. 13a:

(Sollwerte)	Err.weg	Keimwechsel	VET	zusammen
Monoinfekte	66,22	75,57	169,21	311
Erreger dauernd oder zeitweise in Mischflora	131,78	150,42	336,79	619
zusammen	198	226	506	930

Tab. 13b:

	Err.weg	Keimwechsel	VET	zusammen
Monoinfekte	6,7945	1,7287	0,5711	9,0943
Erreger dauernd oder zeitweise in Mischflora	3,4169	0,8670	0,2840	4,5679
zusammen	10,2114	2,5957	0,8551	13,6622 = X^2

Anzahl der Freiheitsgrade = (2-1) (3-1) = 2. Dazu gehört ein $P < 0,01$, d.h. die Verteilung der Istwerte wird als significant verschieden von der der Sollwerte angesehen. Das große X^2 kommt nur zustande durch die stärker hervorgehobenen Werte in der Tab. 13b, also (bei Vergleichen von Tab. 13 und 13a) durch das seltene Verschwinden eines Erregers bei einem Monoinfekt und durch das häufige Verschwinden eines Erregers aus einer Mischflora.

Wie schon oben (S. 19) gesagt, wurde der therapeutische Effekt (Verlauf) nur insoweit beurteilt, wie an den bakteriologischen Befunden ablesbar. Die Zahlen in den folgenden Tabellen beziehen sich daher immer auf Erreger, nicht auf Patienten. Es kann ein Erreger entweder verschwinden ("Erreger weg") oder einem anderen Platz machen

("Keimwechsel" oder kurz "Wechsel") oder der Verlauf des Infektes ist nicht weiter kontrolliert worden wegen Verlegung, Entlassung oder Tod des Patienten ("VET"). Letzteres ist eine Gruppe, über die sich eigentlich gar nichts Exaktes aussagen läßt. Bei Verlegung und Entlassung kann der Infekt weiter bestehen (besonders bei ungezielter oder gar keiner Chemotherapie und mehrmaligen positiven Urinkulturen vorher) oder aber eine Therapie des Harnweginfektes könnte anschließend außerhalb des Hauses eingeleitet werden. Bei Tod des Patienten ist anzunehmen, daß der Infekt unbeeinflußt geblieben ist, besonders bei mehrfachem Nachweis der Erreger vorher und ungenügender Chemotherapie.

Tab. 12 zeigt die Verläufe bzw. den therapeutischen Effekt aufgegliedert nach den einzelnen Erregern.

Für die Auswertung der Tab. 12 werden die seltensten Erreger (Alcaligenes bis Pneumococcen) ausgelassen.

Tab. 12: Verläufe bei den einzelnen Erregern

	Erreger weg	Keim-wechsel	VET	zusammen
Coligruppe	56	52	184	292
Enterococcen	52	37	91	180
Proteus	29	19	80	128
S. aureus	16	26	38	80
S. albus	18	24	41	83
A. aerogenes	2	22	23	47
Pseudomonas	10	23	27	60
Streptococcen	9	12	12	33
Hefen	6	7	8	21
Alcaligenes	0	1	1	2
Corynebakt.	0	1	1	2
Xerosebakt.	0	1	0	1
Pneumococcen	0	1	0	1
zusammen	198	226	506	930

Es ergibt sich ein X^2 = 56,4008 bei 16 Freiheitsgraden, was eine Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,001$ bedeutet. Das große X^2 ist verursacht durch: 1. den unverhältnismäßig häufigen Keimwechsel bei Infektionen mit A.aerogenes, Pseudomonas, S. aureus und Streptococcen, 2. den seltenen Keimwechsel bei der Coligruppe und Proteus, 3. die guten Erfolge (Erreger weg) bei den Enterococcen, 4. den hohen Anteil unkontrollierter Fälle (VET) bei der Coligruppe und 5. den niedrigen Anteil unkontrollierter Fälle bei Streptococcen.

Wollten wir dieselbe Berechnung für alle Keime getrennt nach ihrem Auftreten bei Monoinfekten und in Mischflora durchführen, so bringt dieser Vergleich wenig, da die Zahlen bei den Monoinfekten sehr klein sind, so daß sich im X^2 - Test Erwartungswerte unter 5 einstellen. Bessere Resultate bekommen wir durch Anwendung des X^2-Testes auf die summarische Tabelle 13 ($P < 0,01$). Die Significanz kommt ausschließlich zustande durch das seltenere Verschwinden der Erreger bei Mono- und das häufige bei Mischinfekten.

Tab. 14 zeigt die Verläufe in Abhängigkeit von der Erkrankung des Patienten.

Tab. 14: Verlauf in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe

	Erreger weg	Keim-wechsel	VET	zusammen
postrenale Anurie	3	4	23	30
acutes Nierenversagen	47	49	134	230
chron.Nieren-insuffizienz	21	27	78	126
Glomerulonephritis	25	40	87	152
Pyelonephritis	70	78	114	262
sonstige Entzündungen	30	26	63	119
Rest	2	2	7	11
zusammen	198	226	506	930

Der X^2 - Test ($P < 0,02$), der ohne Berücksichtigung der Gruppe "Rest" ausgeführt werden muß, enthüllt significante Abweichungen von der Nullhypothese vor allem bei der Pyelonephritis, bei der ein hoher Anteil von Erregern verschwindet und wechselt und nur ein geringer nicht weiter kontrolliert ist (VET). Starke Abweichungen von der durchschnittlich zu erwartenden Verteilung sind auch bei der postrenalen Anurie (PRA) vorhanden: Keimwechsel und Verschwinden der Erreger sind selten, häufig ist ein nicht weiter kontrollierter Verlauf, der in diesem Fall (urologische Komplikationen!) mit einem Fortbestehen der Infektion in Beziehung gesetzt werden darf.

Von Interesse ist schließlich noch die Abhängigkeit der Verläufe vom Alter der Patienten, wobei der zahlenmäßig besser besetzten Klassen wegen nicht 10- sondern 30-Jahres-Altersklassen verwendet werden (Tab. 15). Der X^2 - Test ($P < 0,001$) läßt schlechte therapeutische Erfolge (Erreger verschwinden selten) bei den 60-90-Jährigen und gute bei den 30-60-Jährigen erkennen.

Tab. 15: Abhängigkeit der Verläufe vom Alter

Alter	Err.weg	Keimwechsel	VET	zusammen
0-29	39	41	101	181
30-59	130	115	251	496
60-89	29	70	154	253
zusammen	198	226	506	930

Die Regressionsberechnungen für die Zu- oder Abnahme der verschiedenen Verläufe im untersuchten Zeitraum (Erreger weg; Keimwechsel; VET) ergeben Significanz für keine der 3 Gruppen (weg: $2P = 0,85$; Wechsel: $2P = 0,55$; VET: $2P = 0,25$).

Über die chemotherapeutischen Maßnahmen informieren Tab. 16-18.

Tab. 16: Häufigkeit der klinischen Anwendung der einzelnen Chemotherapeutica und ihre Indikation gemäß Antibiogramm.

+	der betreffende Erreger ist empfindlich
-	der betreffende Erreger ist unempfindlich
0	Empfindlichkeit des Erregers nicht getestet
+ -	wechselnde Empfindlichkeit

	+	-	0	+ -	zusammen
Antimycotica	1	0	2	o	3
Chloramphenicol	128	82	24	8	242
Makrolid - Antibiotica	15	13	35	0	63
Oligosaccharid-A.	0	1	2	0	3
Penicilline	21	63	42	1	127
penicillinase-feste Penic.	3	22	14	0	39
Polymyxin-Colistin	26	26	19	0	71
Streptomycin	19	9	7	1	36
Sulfonamide	22	17	0	0	39
Tetracycline	26	114	43	2	185
Nitrofurane	56	12	7	0	75
Nalidixinsäure	18	6	5	1	30
Novobiocin	5	1	3	0	9
Ampicillin	41	68	18	4	131
zusammen	381	434	222	17	1 053

Tab. 17: Klinische Anwendung der einzelnen Chemotherapeutica auf die Erreger

	Coli-gruppe	Entero-coccen	Proteus	S. aureus	S. albus	A.aero-genes	Pseudo-monas	Strepto-coccen	Hefen	Rest	zusammen
Antimycotica	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Chloramphenicol	89	50	37	21	16	13	13	3	0	0	242
Makrolid-Antibiotica	19	15	6	12	5	1	2	2	0	1	63
Oligosaccharid-A.	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Penicilline	45	27	22	6	10	4	7	5	0	1	127
Ampicillin	49	16	31	7	6	7	12	3	0	0	131
penicillinase-feste Penicilline	13	6	7	7	1	2	3	0	0	0	39
Polymyxin-Colistin	28	10	12	3	4	3	11	0	0	0	71
Streptomycin	15	9	3	1	4	1	1	1	0	1	36
Sulfonamide	15	6	7	2	4	1	2	1	0	1	39
Tetracycline	76	40	29	12	9	7	5	5	0	2	185
Nitrofurane	31	21	8	8	3	2	2	0	0	0	75
Nalidixinsäure	8	4	9	5	0	0	4	0	0	0	30
Novobiocin	2	2	3	0	0	0	1	1	0	0	9
zusammen	392	207	174	84	62	41	63	21	3	6	1 053
ohne Chemotherapie	72	60	32	29	44	17	21	19	18	2	314

Setzen wir die Zahlen aus Tab. 17 in Beziehung zu den Gesamtbefunden (ohne Berücksichtigung von Mehrfachnachweisen) von jedem Erreger, so erhalten wir interessante Einblicke in die klinische Beurteilung der Befunde (Tab. 18).

Tab. 18: Chemotherapie und Erreger

	Sp. 1	Sp. 2	Sp. 3	Sp.4	Sp. 5	Sp.6
Coligruppe	292	72	220	0,25	392	1,34
Enterococcen	180	60	120	0,33	207	1,15
Proteus	128	32	96	0,25	174	1,36
S. aureus	80	29	51	0,36	84	1,05
S. albus	83	44	39	0,53	62	0,75
A. aerogenes	47	17	30	0,36	41	0,87
Pseudomonas	60	21	39	0,35	63	1,05
Streptococcen	33	19	14	0,58	21	0,64
Hefen	21	18	3	0,86	3	0,14
Alcaligenes	2	0	2		2	
Corynebakt.	2	1	1		2	
Xerosebakt.	1	0	1		2	
Pneumococcen	1	1	0		0	
gesamt	930	314	616		1 053	
bzw. Durchschnitt (gewogenes Mittel)				0,34		1,13

Spalte 1: Befunde ohne Berücksichtigung von Mehrfachnachweisen (Bef.$_o$)

Spalte 2: Bef.$_o$ -- ohne Chemotherapie
Spalte 3: Bef.$_o$ -- mit Chemotherapie
} Sp.2 + Sp.3 = Sp.1

Spalte 4: Spalte 2/Spalte 1, d.h. Anteile der Erreger, auf die kein Chemotherapeuticum einwirkte, an den Gesamtbefunden des Erregers. Je größer die Zahl in dieser Spalte, desto seltener wurde gegen den betreffenden Erreger Chemotherapeutica angewendet.

Spalte 5: Anzahl der insgesamt applizierten Chemotherapeutica.

Spalte 6: Spalte 5/Spalte 1, d.h. durchschnittlich pro Erreger applizierte Anzahl von Chemotherapeutica. Je größer die Zahl in dieser Spalte, desto mehr verschiedene Chemotherapeutica wurden beim Vorhandensein des betreffenden Erregers angewendet, ein gewisses Maß für die Intensität der Chemotherapie also.

Es zeigt sich, daß auf Nachweis von Keimen der Coligruppe und Proteus hin besonders oft Chemotherapeutica verabreicht wurden, häufig dagegen unterblieb eine Chemotherapie bei den Streptococcen, den Hefen und bei S. albus (Spalte 4). Enterococcen, S. aureus, Aerogenes und Pseudomonas stimmen etwa mit dem gewogenen Mittel überein (Spalte 4, Tab. 18).

Spalte 6 der Tab. 18 bestätigt dieses Ergebnis: Jeder gefundene Proteuskeim und jeder Keim der Coligruppe ist durchschnittlich mit 1,35 verschiedenen Chemotherapeutica klinisch angegangen worden, S. albus und Streptococcen je mit ca. 0,7 und die Hefen mit nur 0,14. A. aerogenes dagegen verhält sich widersprüchlich; er ist zwar durchschnittlich häufig mit Chemotherapeutica konfrontiert worden (Spalte 4, Tab.18), jedoch jeweils nicht mit mehreren verschiedenen (Spalte 6, Tab.18). Enterococcen, S. aureus und Pseudomonas stimmen etwa mit dem gewogenen Mittel überein (Spalte 6, Tab.18).

Untersucht man den Verlauf bzw. den therapeutischen Effekt in Abhängigkeit von chemotherapeutischen Maßnahmen für alle Erreger zusammen, so erhalten wir Tab.19.

Tab. 19: Verläufe in Abhängigkeit von der Chemotherapie

(alle Erreger)	Err. weg	Keim-wechsel	VET	zusammen
mindestens ein indiziertes Chemotherapeuticum	71	91	132	294
kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum	68	64	190	322
ohne Chemotherapie	59	71	184	314
zusammen	198	226	506	930

"Mindestens ein indiziertes Chemotherapeuticum" bedeutet darin gute oder sehr gute Empfindlichkeit des Erregers gegen das applizierte Chemotherapeuticum bzw. gegen mindestens eines von mehreren applizierten Chemotherapeutica (gezielte Chemotherapie). "Kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum" bedeutet mäßige, keine oder wechselnde Empfindlichkeite des Erregers gegen applizierte Chemotherapeutica und umfaßt auch ungezielte Chemotherapie (im Antibiogramm nicht mitgetestet). Die significante Abweichung von der Nullhypothese ($P < 0,01$) kommt zustande durch die hohe Rate von Keimwechseln und die niedrige von unkontrollierten Fällen (VET) bei gezielter Chemotherapie.

Dieselbe Untersuchung für jeden Erreger einzeln läßt sich nur bei der Coligruppe, den Enterococcen, Proteus und S. aureus durchführen (Tab. 20-23), bei den anderen ergeben sich wegen zu kleiner Zahlen im X^2 - Test Erwartungswerte unter 5. Wir erhalten für die Coligruppe $P < 0,02$; erhebliche Unterschiede zu den Erwartungswerten sind: 1. Keime der Coligruppe verschwinden bei gezielter Chemotherapie häufig und 2. ohne Chemotherapie selten. 3. Wenig unkontrollierte Fälle (VET) bei gezielter Chemotherapie.

Tab. 20: Verläufe der Coligruppe in Abhängigkeit von der Chemotherapie

	Erreg.weg	Wechsel	VET	zusammen
mindestens 1 indiziertes Chemotherapeuticum	31	26	62	119
kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum	16	17	68	101
ohne Chemotherapeuticum	9	9	54	72
zusammen	56	52	184	292

Tab. 21: Verläufe bei den Enterococcen in Abhängigkeit von der Chemotherapie

	Err. weg	Wechsel	VET	zusammen
mindestens 1 indiziertes Chemotherapeuticum	13	18	23	54
kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum	18	9	39	66
ohne Chemotherapie	21	10	29	60
zusammen	52	37	91	180

Tab. 22: Proteus, Verläufe in Abhängigkeit von der Chemotherapie

	Err. weg	Wechsel	VET	zusammen
mindestens 1 indiziertes Chemotherapeuticum	14	7	23	44
kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum	11	8	33	52
ohne Chemotherapie	4	4	24	32
zusammen	29	19	80	128

Tab. 23: S. aureus, Verläufe in Abhängigkeit von der Chemotherapie

	Err.weg	Wechsel	VET	zusammen
mindestens 1 indiziertes Chemotherapeuticum	4	12	7	23
kein eindeutig indiziertes Chemotherapeuticum	8	6	14	28
ohne Chemotherapie	4	8	17	29
zusammen	16	26	38	80

Bei den Enterococcen ($P < 0,05$) ist der Keimwechsel bei gezielter Chemotherapie häufiger, bei Anwendung nicht eindeutig indizierter Chemotherapeutica seltener als zu erwarten. Proteus und S. aureus entsprechen der Nullhypothese, d.h. es gibt keine significanten Verschiedenheiten zwischen erwarteten und beobachteten Erfolgen bei den verschiedenen chemotherapeutischen Maßnahmen.

3. Weitere Ergebnisse

a) Einen Hinweis auf problematische Keime erhalten wir auch durch Untersuchung der Mehrfachnachweise, getrennt nach den einzelnen Erregerarten. Tab. 24 berücksichtigt dabei nur, wie oft jeder Erreger ein Mal oder mehrere Male hintereinander nachgewiesen worden ist, nicht aber, wieviele aufeinanderfolgende Nachweise jeder solche Mehrfachnachweise beinhaltet.

Tab. 24: Einfach- und Mehrfachnachweise in Abhängigkeit vom Erreger

	Einfach-nachweise	Mehrfach-nachweise	zusammen
Coligruppe	196	96	292
Enterococcen	148	32	180
Proteus	88	40	128
S. aureus	64	16	80
S. albus	76	7	83
A. aerogenes	42	5	47
Pseudomonas	50	10	60
Streptococcen	30	3	33
Hefen	17	4	21
Alcaligenes	2	0	2
Corynebakt.	2	0	2
Xerosebakt.	1	0	1
Pneumococcen	1	0	1
zusammen	717	213	930

Es kristallisieren sich deutlich 3 Gruppen heraus:

Keime, die zu ca. 1/3 (Coligruppe und Proteus), Keime, die zu ca. 1/5 bis 1/6 (Enterococcen, S. aureus, Pseudomonas und Hefen) und schließlich Keime, die zu ca. 1/10 mehrfach hintereinander nachgewiesen worden sind (A. aerogenes, S. albus, Streptococcen). Die letzte Zeile von Tab. 24 gibt als (gewogenes!) Mittel der Mehrfachnachweise etwa 1/4 bis 1/5 der Gesamtbefunde (213/930), womit also die zweite Gruppe (Enterococcen usw.) im Mittelbereich liegt.

b) Tab. 25 zeigt, wie oft jeder Erreger dauernd oder zeitweilig in Mischflora oder alleine (Monoinfekt) auftrat.

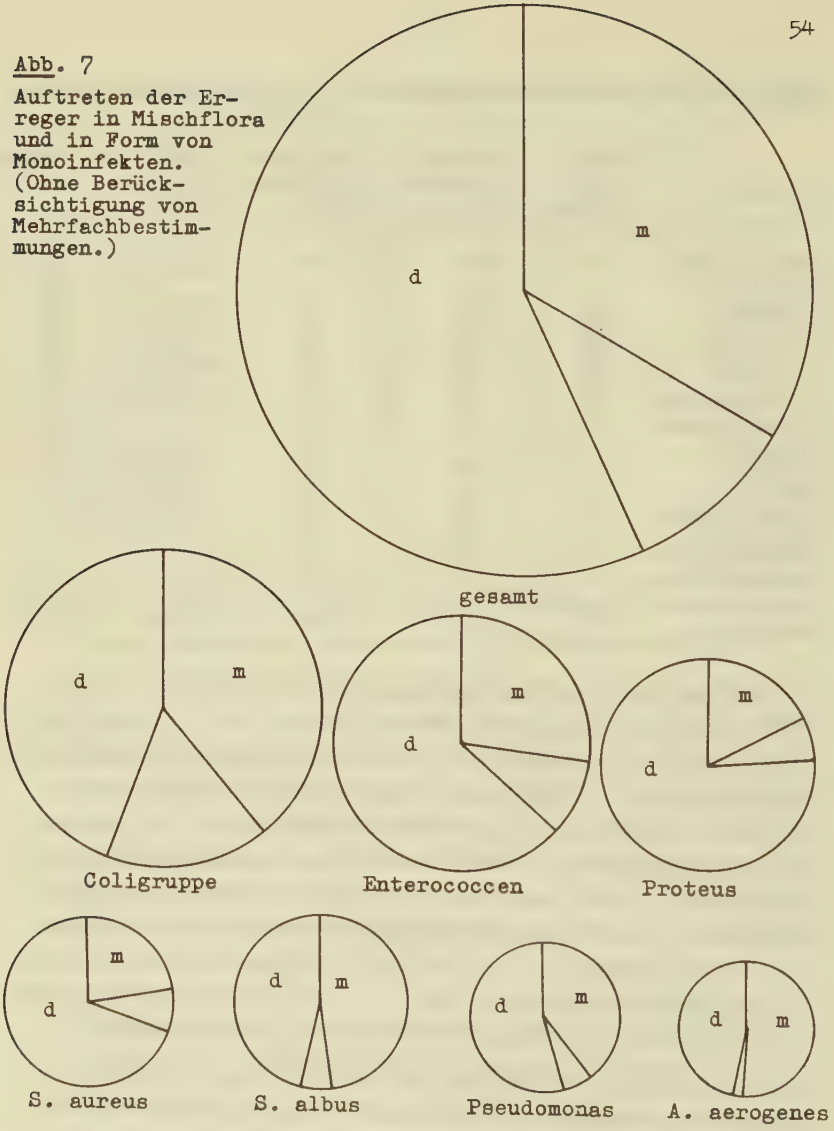
Tab. 25: Vorkommen der Erreger bei Mono- und Mischinfekten

	Mono-infekte	dauernd in Misch-flora	zeitweise in Misch-flora	total in Misch-flora	insge-samt
Coligruppe	115	128	49	177	292
Entero-coccen	49	114	17	131	180
Proteus	22	98	8	106	128
S. aureus	18	56	6	62	80
S. albus	40	39	4	43	83
A. aerogenes	24	22	1	23	47
Pseudomonas	24	33	3	36	60
Strepto-coccen	11	22	0	22	33
Hefen	7	13	1	14	21
Alcaligenes	1	1	0	1	2
Corynebakt.	0	2	0	2	2
Xerosebakt.	0	1	0	1	1
Pneumococcen	0	1	0	1	1
zusammen	311	530	89	619	930

Es fallen drei Gruppen ins Auge: Keime, die zu ca. 1/2 (S. albus, A. aerogenes), Keime, die zu ca. 1/3 bis 1/4 (Enterococcen, S. aureus, Hefen, Coligruppe, Pseudomonas, Streptococcen), und Keime, die zu ca. 1/6 Monoinfekte machen (Proteus). Der X^2 - Test (Alcaligenes bis Pneumococcen ausgelassen, nur die zwei Spalten Monoinfekte und Mischflora total bewertet) ($P < 0{,}001$) bestätigt dieses Ergebnis. Proteus neigt demnach besonders zum Auftreten bei Mischinfekten, S. albus und A. aerogenes verursachen vorwiegend Monoinfekte. Abb. 7 vermittelt einen optischen Eindruck der Verteilung auf Mono- und Mischinfekte.

Die Berechnung der Regression der bei Monoinfekten vorkommenden Erreger (Häufigkeitszu- bzw. -abnahme der Anteile der allein gefundenen Erreger an den Gesamtbefunden jeden Jahres) ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $2P = 0{,}30$ (Regressionskoeffizient $b = -0{,}005845$). Die Abnahme der bei Monoinfekten vorkommenden Erreger im untersuchten Zeitraum ist also nicht significant.

Abb. 7
Auftreten der Erreger in Mischflora und in Form von Monoinfekten. (Ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen.)



Betrachten wir die Mischinfekte nicht wie bisher vom Erreger sondern vom Patienten her, so haben wir 183 mit Mono- und 201 mit Mischinfekten. Significante Geschlechtsunterschiede bestehen nicht (Tab. 26, P = 0,15).

Tab. 26: Verteilung der Mono- und Mischinfekte auf männliche und weibliche Patienten

	Pat. mit Monoinfekt	Pat. mit Mischinfekt	zus.
♂	81	73	154
♀	102	128	230
zus.	183	201	384

Der Vergleich von Mono- und Mischfloren in Abhängigkeit von der Urinentnahme ergibt ebenfalls keine significanten Unterschiede (Tab. 27, $0{,}10 > P > 0{,}05$).

Tab. 27: Abhängigkeit des Auftretens der Erreger (allein oder in Mischflora) von der Urinentnahmetechnik

	bei Monoinfekten gefundene Erreger	bei Mischinfekten gefundene Erreger	zusammen
Katheterurin	269	508	777
Strahlurin	42	111	153
zusammen	311	619	930

Auch eine Zu- oder Abnahme der Mischinfekte im untersuchten Zeitraum, diesmal vom Patienten her gesehen und nicht wie oben von den Befunden mit Mischfloren her, ist nicht ersichtlich: Wie in Tab. 28 zu sehen, bewegen sich die Anteile der Patienten mit Mischinfekten an der Gesamtpatientenzahl jeden Jahres mit geringen Schwankungen um etwa 1/2.

Tab. 28: Patienten mit Mono- und Mischinfekten, aufgeschlüsselt nach Jahren

Jahr	Pat.mit Monoinf.	Pat.mit Mischinf.	Pat.gesamt
57	1	2	3
58	4	6	10
59	10	14	24
60	12	12	24
61	23	17	40
62	20	32	52
63	28	27	55
64	24	24	48
65	28	39	67
66	19	17	36
67	20	31	51
zus.	189	221	410

Die Regressionsberechnung ergibt dann auch eine nichtsignificante Steigerung der Anteile der Pat. mit Mischinfekten ($b = + 0{,}01043$; $2P = 0{,}10$).

c) Geschlechtsabhängigkeiten

Im X^2-Test für den folgenden Teil der Tabelle 1 ergibt sich ein significanter Mehrbefall der Patientinnen durch Harnweginfekte ($P < 0{,}05$): (Tab. 1)

	♂	♀	zusammen
Patienten mit positiver Urinkultur	154	230	384
Patienten ohne positive Urinkultur	214	231	445
zusammen	368	461	829

Um die Frage zu klären, ob bestimmte Erreger vorzugsweise das männliche oder weibliche Geschlecht befallen, wird Tab. 29 dem X^2 - Test unterzogen (Alcaligenes bis Pneumococcen werden dabei weggelassen).

Tab. 29: Verteilung der Erreger auf die Geschlechter

Erreger	♂	♀	zusammen
Coligruppe	83	209	292
Enterococcen	69	111	180
Proteus	39	89	128
S. aureus	37	43	80
S. albus	52	31	83
A. aerogenes	16	31	47
Pseudomonas	23	37	60
Streptococcen	10	23	33
Hefen	5	16	21
Alcaligenes	0	2	2
Corynebakt.	0	2	2
Xerosebakt.	0	1	1
Pneumococcen	0	1	1
zusammen	334	596	930

S. aureus und S. albus befallen bevorzugt das männliche, Keime der Coligruppe bevorzugt das weibliche Geschlecht ($P < 0{,}001$).

d) Altersabhängigkeiten

Um zu prüfen, ob bestimmte Keime bestimmte Altersklassen bevorzugt befallen, wenden wir den X^2 - Test auf Tab. 30 an, fassen aber dafür zu größeren Altersklassen zusammen (0-30, 30-60 und 60-90 Jahre) und lassen die seltensten Erreger (Alcaligenes bis Pneumococcen) fort.

Tab. 30: Verteilung der einzelnen Erreger auf die 10-Jahres-Altersklassen

Alter	o-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-90	zus.
Coligruppe	3	12	40	41	58	65	55	15	3	292
Enterococcen	2	8	27	16	36	41	43	7	0	180
Proteus	0	6	14	11	21	30	38	7	1	128
S. aureus	1	6	12	7	16	19	15	3	1	80
S. albus	0	11	16	12	11	15	13	5	0	83
A. aerogenes	0	1	5	4	12	11	12	2	0	47
Pseudomonas	0	2	5	3	18	13	17	2	0	60
Streptococcen	0	2	4	3	9	8	4	3	0	33
Hefen	0	1	2	1	7	4	6	0	0	21
Alcaligenes	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Corynebakt.	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Xerosebakt.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Pneumococcen	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
zusammen	6	49	126	98	189	209	204	44	5	930

Die Irrtumswahrscheinlichkeit P = 0,20 besagt, daß die Verteilung der einzelnen Erreger auf die Altersgruppen praktisch gleichförmig ist, daß nicht irgendwelche Erreger bestimmte Altersgruppen bevorzugt befallen.

E. Diskussion

1. Begriff des Harnweginfektes

Am Anfang einer Besprechung von Harnweginfekten verdient die Frage Aufmerksamkeit, was eigentlich ein Harnweginfekt ist. Es werden dadurch Probleme der Diagnostik, der klinischen Wertigkeit und Bewertung von Laborbefunden, der Pathogenität der Bakterienarten und der Kontamination angeschnitten. Die bakteriologische Harnuntersuchung ist das wichtigste Kriterium in der Diagnose von Harnweginfekten (54,107,135,143,146, 209,225) und zu ergänzen durch Untersuchungen auf Leukocyturie (54,81,97,146,209).

Beschränken wir uns auf die Bakteriurie, so gilt seit den Veröffentlichungen von KASS (106,107,108,110,111) die Forderung, sowohl qualitative (Keimbestimmung) als auch quantitative (Keimzahlbestimmung) Keimdiagnostik durchzuführen zur Unterscheidung von significanter Bakteriurie (> 10^5 Keime pro ml) und Kontamination (< 10^4 Keime/ml) (135,146,225), eine Bedingung, die bei unserer Untersuchung nicht erfüllt ist, so daß hier die ersten Unsicherheiten entstehen: Sicherlich sind in unserem Material auch einige nichtsignificante Bakteriurien enthalten und wahrscheinlich gehören dazu die Befunde "über Bouillonanreicherung" sowie diejenigen, bei denen der Untersuchungsschein von spärlichem Wachstum spricht. REUTTER et al. (183) fanden z.B. bei größeren Untersuchungsreihen bei sterilem Punktionsurin in 70 % der Fälle Bakterien im Spontanurin!! Einen so großen Fehler anzunehmen, dürfen wir aber ablehnen, denn es ist zu bedenken, daß fast alle Patienten einer Station für extracorporale Dialyse katheterisiert werden und viele Dauerkatheterträger vorkommen, so daß eine qualitativ positive Urinkultur immer einen Harnweginfekt sehr nahe legt. Die Grenze ist im ein-

zelnen schwer zu ziehen, und es bleibt wie gesagt nur die Möglichkeit, jeden positiven Befund zu verwerten, wenn das Labor rein qualitativ arbeitet.

Eine andere Forderung geht dahin, bei jeder Pyelonephritis mehrere Befunde nacheinander zu erheben, weil einmalig qualitativ positive Urinkulturen ohne Beweiskraft (27) und intermittierend pathologische Harnbefunde typisch für die Pyelonephritis seien (182,209,226). Wie aus Tab. 24 S. 52 zu ersehen, ist diese Bedingung nur für ca. 1/3 bis 1/4 aller Erreger erfüllt, aber auch hier lautet die Antwort, daß schon einem einmaligen Nachweis bei diesem Material eine ganz andere klinische Wertigkeit zukommt als bei anderen in der Literatur beschriebenen Fällen.

Alle Einwände bezüglich der Aussagekraft von qualitativen bakteriologischen Befunden gelten in verstärktem Maße für Mittelstrahlurinproben, wo die Kontaminationsrate naturgemäß höher liegt (91,183). Befunde aus Mittelstrahlurin machen nun nur etwa 1/6 aller unserer Befunde aus (Tab. 5), und wir werden später bei der Erörterung der Mischinfekte noch finden, daß wir wenig Anlaß haben, eine besonders hohe Kontaminationsrate in den Strahlurinproben anzunehmen.

Schließlich muß bedacht werden, ob selbst eine signifikante Bakteriurie identisch mit einem Harnweginfekt ist. Seit den Arbeiten von KASS (107,108,110,112) gilt die Ansicht, daß die sogenannte asymptomatische Bakteriurie (signifikante Bakteriurie ohne sonstige klinische Befunde oder subjektive Beschwerden) eine häufige Infektion und für gewöhnlich mit aktiver Pyelonephritis vergesellschaftet ist oder einer Pyelonephritis um Monate vorausgehen kann.

Bei der Frage nach der Pathogenität der Erreger ist in erster Linie der S. albus zu besprechen, aber auch die normale Flora der Harnwege.

Die meisten Autoren billigen dem S. albus keine Pathogenität bei Harnweginfekten zu (21,22,34,96,98,99), andere

wieder betonen ausdrücklich, daß er doch pathogen sei (31,156). Die Unstimmigkeiten mögen aus den verschiedenen Kriterien resultieren, was ein S.albus eigentlich ist. Unterscheidet man nach der Pigmentbildung den S. albus vom S. aureus, so gibt es gewiß den pathogenen S. albus (73), bessere Merkmale für die Pathogenität sind aber die Koagulasereaktion und die Plasmaagglutination (73). Im hier zuständigen Medizinaluntersuchungsamt gilt ein S. albus dann als solcher, wenn er kein Pigment bildet, keine Hämolyse macht und koagulase- und hyaluronidase-negativ ist.

Da mit diesem Hinweis vielleicht doch nicht jede Unsicherheit ausgeräumt ist, ließ ich den S. albus dennoch in einer Reihe mit den anderen Keimen als Erreger von Harnweginfekten stehen, obwohl er wahrscheinlich apathogen ist.

Über die normale Flora der Harnwege besteht in der Literatur etwa Einstimmigkeit: Besiedelt sind bei der Frau die distale Urethra samt Mündung, beim Mann die distale Urethra, die fossa navicularis und die Mündung der Urethra, auf jeden Fall aber sind die Harnwege normalerweise oberhalb des Blasenschließmuskels steril (31,121). In den besiedelten Abschnitten wachsen S. aureus und albus, Corynebakterien, Streptococcen und Enterococcen, Hefen, B. subtilis, E. coli, Diphtheroide, A. aerogenes, Proteus und andere (5,12,31,78,121,143,200,236).

Unterschiedlich beurteilt wird dagegen die Bedeutung der normalen Urethraflora für die Herkunft der Harnweginfekterreger. AMBROSE et al. (5), NAGEL (164), LINZENMEIER (143) und PRAT (174) meinen, daß die Erreger von Harnweginfekten identisch mit den normalerweise in der Urethraflora vorkommenden Keimen seien, FLIPPIN (50), KENNEDY et al. (118), GRÜN (71) und BROD (24) sehen eher eine Übereinstimmung mit den Darmkeimen. Die Entscheidung wird nur durch große Reihen genauer Typisierungen mit Hilfe der Serologie, Lysotypie und des Antibiogramms möglich sein.

Wir wollen für unseren Zweck festhalten, daß eine Differenzierung zwischen pathogenen Urinkeimen und Verunreinigungen durch normale Urethralkeime bei qualitativen Untersuchungen nicht möglich ist. Wann ein sonst harmloser Saprophyt pathogen wird, kann man ihm nicht ansehen, sondern hängt ab vom diffizilen Gleichgewicht zwischen Wirt und Erreger (5,50,62,112).

Zur Bestimmung des Begriffes "Harnweginfekt" gehören auch einige Worte über Hohlraum- und Parenchyminfektionen. RAYER (179) arbeitete 1837 pathologisch-anatomisch den Begriff der Pyelitis heraus und behandelte die Pyelonephritis nur am Rande als Übergriff der Pyelitis auf das Parenchym.

In manchen Veröffentlichungen hält sich der Begriff der Hohlraum- oder Hohlweginfektionen noch heute (z.B. (3, 29)), obwohl mittlerweile Einigkeit darüber besteht, daß eine Trennung in Hohlraum- und Parenchyminfektion nicht möglich ist, da auch die sogenannten Hohlweginfekte mehr intramural sitzen (129) und jeder Harnweginfekt eine Systementzündung ist (69). Die isolierte Pyelitis und Pyelocystitis gibt es nicht, das Nierenparenchym ist immer in Mitleidenschaft gezogen (54). LAMPEN (136) sieht sogar in jeder Cystitis eigentlich eine Cystopyelonephritis. Die Begriffe Harnweginfektion und Pyelonephritis (bzw. Cystopyelonephritis) sind heute als weitgehend synonym zu gebrauchen.

Als Ergebnis der Erörterungen von Diagnostik, Pathogenität und Kontamination halten wir zwar prinzipiell an unserer Beurteilung der Befunde fest, räumen aber einige Unsicherheiten und Fehlerquellen ein und geben zu, daß ganz streng genommen in dieser Untersuchung nicht die Rede sein dürfte von Untersuchungen über Harnweginfekte, sondern nur von Untersuchungen über bakteriologisch qualitativ positive Urinbefunde.

2. Änderungen der Keimverteilung

Tab. 31 gibt einen Überblick über Vergleichsstudien der Keimverteilung bei Harnweginfekten. In den meisten Fällen werden zwei auseinanderliegende Zeiträume verglichen (z.B. 1949: 1957), seltener die kontinuierlichen Veränderungen studiert (z.B. 1957 → 1967).

In Tab. 32 ist chronologisch geordnet abzulesen, mit welcher Häufigkeit die einzelnen Keime als Erreger von Harnweginfekten genannt werden. Die Prozentzahlen sind dabei fortgelassen. Es ist also nur zu erkennen, ob ein Keim an erster, zweiter, dritter usw. Stelle genannt bzw. gefunden wurde.

Autor u. Jahr	zunehmende Keime	abnehmende Keine	gleichbleibende Keime	Bemerkungen
WILHELM et al. 1949 (227)	A. aerogenes 6,6 → 45,7 %			Harnweginfek. USA 1940/1:1945/8
CARROL 1955 (32)	Proteus 12 → 16% Pseudo-monas 16 → 32%			Harnweginfek. USA Urol.1949/50: 1952/3 die Prozentzahlen beziehen sich auf Patienten
DOROSHOW et al. 1960 (38)	A. aerogenes			Harnweginfek. Urol. USA
HUBMANN 1963 (96)	Proteus 9 → 19,4%			Harnweginfek.Urol. Dtld.1954/5:1960/1
KANZ 1963 105)	Proteus, E. coli Pseudomonas			Urologie, Deutschland
BUSH et al. 1965 (30)	A. aerogenes 10 → 35% Proteus 3 → 10%	E.coli 51→29% Entero-coccen 15 → 4%	Pseudo- um 10% monas S. aureus zw. 5 u. 10%; Streptococcen zw. 3 u. 5%	Harnweginfek. USA, 1953 → 1963

Fortsetzung Tab. 31:

Autor u. Jahr	zunehmende Keime	abnehmende Keime	gleichbleibende Keime	Bemerkungen
KNAPP 1965 (130)	E. coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella			Harnweginfek.Schweiz
GAYER et al. 1966 (61)	Entero-coccen 21 → 27% E.coli 26 → 29% A.aero-genes 3 → 7% Proteus 12 → 15%	S. aureus 5 → 3%	Pseudomonas um 5 %	Harnweginfek.Deutschland 1956:1964
FROHMÜLLER 1968 (54)	Proteus			Pyelonephritis Deutschland
LATTIMER et al. 1959 (137)	A. aerogenes			chron. Harnweginfek. USA
SIEGEL 1966 (203)	Klebsiella 1,7 → 5,2 % Pseudomonas 3 → 4,9 %	S. aureus 5 → 1,1 %	E.coli, Enterococcen, S. albus, Proteus	Pyelonephritis, Deutschland 1959/64:1965

Tab. 32:

Autor und Jahr	Stellung der einzelnen Erreger	Land
CULVER et al. 1918 (35)	1. E. coli, 2. Staphylococcen	USA
LOWSLEY et al. 1926 (145)	1. E. coli, 2. Staphylococcen, 3. Streptococcen, 4. Proteus	USA
YOUNG et al. 1926 (233)	1. E. coli, 2. Staphylococcen, 3. Streptococcen	USA
SPINK 1941 (211)	1. E. coli, 2. Streptococcus viridans u. Enterococcen, 3. Staphylococcen, 4. Proteus, 5. Pseudomonas, 6. A.aerogenes	USA
BAUER 1953 (11)	1. E. coli, 2. Proteus, 3.S. aureus, 4. A. aerogenes, 5. Enterococcen, 6. Pyocyaneus, Rest: Streptococcen, Alcaligenes, S. albus	Dtld.
BÖHNE et al. 1953 (19)	1. E. coli, 2. Enterococcen, 3. Pyocyaneus, 4. Proteus, 5. S. albus, 6. Streptococcen, Rest: S. aureus	Dtld.
BERTRAND-FONTAINE et al. 1954 (17)	1. E. coli, 2. Staphylococcen, 3. Streptococcen	Frkr.
DURHAM et al. 1954 (40)	1. E. coli, 2. Enterococcen	GB
ERLANSON et al. 1954 (42)	1. Coli, Rest: Enterococcen, Staphylococcen, Proteus, Pseudomonas	Scand.
KASS 1955 (106)	1. E. coli, Rest: abhängig vom klin. Mat.	USA
BROD 1956 (21)	1. E. coli, 2. S. aureus, 3. Enterococcen, 4. Ps.pyocyanea, 5. Proteus	CSSR
JACKSON et al. 1957 (102)	(grampositive überwiegen gramnegative)	USA
COTTIER et al. 1958 (34)	1. E. coli, 2. Streptococcen, 3. S. albus, 4. Proteus, 5.S. aureus, 6. Ps. pyocyanea, Rest: A. aerogenes, Hefen	Schweiz

Fortsetzung Tab. 32:

Autor und Jahr	Stellung der einzelnen Erreger	Land
SENECA 1959 (198)	chronische Harnweginfekte: 1. A. aerogenes, 2. E. coli; acute Harnweginfekte: 1. Enterococcen, 2. A. aerogenes, 3. E. coli	USA
DAVIS et al. 1959 (37)	bei Frauen: 1. E. coli, 2. S. albus, 3. A. aerogenes, 4.Proteus, 5. S. aureus, 6. Pseudomonas	USA
BROD et al. 1960 (25)	Pyelonephritis: 1. E. coli, 2. S. aureus, 3. Enterococcen, 4. Proteus und Pseudomonas; Harnweginfekt bei Glomerulonephritis: 1. Enterococcen, 2. E. coli, 3. S. aureus	CSSR
DOROSHOW et al. 1960 (38)	1. A. aerogenes, 2. S. albus, 3. E. coli, 4. Proteus, 5. Pseudomonas, 6. Enterococcen	USA
FREEDMAN 1960 (53)	1. E. coli, 2. Proteus, 3. A. aerogenes, 4. Enterococcen, 5. Staphylococcen, 6. Pseudomonas	GB
KAITZ et al. 1960 (104)	1. E. coli, 2. A. aerogenes, 3. Proteus	GB
KASS 1960 (110)	in der Schwangerschaft: 1. E. coli, 2. A. aerogenes	USA
YOW et al. 1960 (236)	1. E. coli, 2. A. aerogenes, 3. S. aureus, 4. Proteus, 5. Enterococcen	USA
JARAUSCH 1962 (103)	bei Säuglingen: 1. E. coli, 2. Proteus, 3. Enterococcen, 4. A. aerogenes, 5. Ps. pyocyanea, 6. Staphylococcen	Dtld.
SOCHA 1962 (208)	1. E. coli, 2. S. aureus, 3. Proteus, 4. Enterococcen, 5. Klebsiella, 6. Streptococcen	Dtld.
GROSSBERG et al. (1962) (64)	1. E. coli, 2. Streptococcen, 3. Klebsiella, 4. Proteus, 5. Pseudomonas	USA
HUBMANN 1963 (96)	1. E. coli, 2, Proteus, 3.Enterococcen, 4. S. albus, 5.Pseudomonas, 6. S. aureus Rest: A. aerogenes	Dtld.

Fortsetzung Tab. 32:

Autor und Jahr	Stellung der einzelnen Erreger	Land
GROTHUESMANN 1963 (66)	1. E. coli, 2. Proteus, 3.Enterococcen, 4. Ps. pyocyanea, 5. A. aerogenes, 6. S. aureus	Dtld.
DRESCHER 1964 (39)	in der Schwangerschaft: 1. E. coli,	Dtld.
HUBMAN 1964 (98)	1. E. coli, 2. Proteus, 3. Enterococcen, 4. Ps. pyocyanea, 5. S. aureus, 6. A. aerogenes	Dtld.
BROD 1964 (23)	1. E. coli, 2. S. aureus, 3. Enterococcen, 4. Ps. pyocyanea und Proteus	CSSR
SIEGEL 1965 (202)	1. E. coli, 2. Enterococcen, 3. S. albus, 4. Proteus, 5. S. aureus, 6. Pseudomonas Rest: Streptococcen, A. aerogenes	Dtld.
RITZERFELD 1966 (187)	1. E. coli, 2. Enterococcen, 3. Proteus, 4. Streptococcen, 5. Pseudomonas pyocyanea und S. aureus	Dtld.
KIENITZ 1966 (121)	Urologie: 1. E. coli, 2, Enterococcen, 3. Proteus, 4. Pseudomonas, S. aureus und A. aerogenes; Pädiatrie: 1. E. coli, 2. Entrococcen und Proteus, 3. A. aerogenes und S. aureus, 4. Pseudomonas; Innere Med.: 1. E. coli, 2. Proteus und Enterococcen, 3. S. aureus und A. aerogenes, 4. Pseudomonas	Dtld.
FUCHS 1966 (56)	1. E. coli, 2. Enterococcen, 3. Proteus, 4. Pseudomonas, 5. S. aureus	Dtld.
GAYER et al. 1966 (61)	1. E. coli, 2. Enterocoeen, 3. Proteus, 4. Ps. pyocyanea, 5. A. aerogenes und Streptococcen, 6. S. aureus	Dtld.
HUBMAN 1967 (99)	1. E. coli, 2. Proteus, 3.Enterococcen, 4. Pseudomonas, 5.S. aureus, 6. A. aerogenes	Dtld.
WICHMANN 1968 et al. (225)	1. E. coli, 2. S. albus, 3.Enterococcen, 4. Proteus, 5.S. aureus und A. aerogenes, 6. Pseudomonas	Dtld.

In nahezu allen Untersuchungen über die Häufigkeit der einzelnen Erreger von Harnweginfektionen steht E. coli an der Spitze. Nur in einigen Veröffentlichungen aus den USA macht A. aerogenes diesen Platz E. coli streitig, und zwar scheint dies seit etwa 1960 vorzukommen (30,38,198).

Bei BUSH et al. (30), die eine 11-Jahresstudie ganz analog der unsrigen vorlegen, läßt sich diese Überrundung von E. coli durch A. aerogenes auf 1962/63 datieren. Nach SENECA (198) steht E. coli bei den acuten Harnweginfekten sogar erst an dritter Stelle nach Enterococcen und A. aerogenes. Diesen Beobachtungen von einer Abnahme der Häufigkeit von E. coli aus den USA stehen aus Europa solche über leichte Zunahmen von E. coli bei Harnweginfekten gegenüber (61, 105,130).

GAYER et al (61) fanden bei Gegenüberstellung der Jahre 1956 und 1964 einen Anstieg von E. coli von 26% auf 29%. Da statistische Berechnungen nicht angestellt wurden, bleibt uns nur übrig abzuschätzen, daß eine solche Zunahme wahrscheinlich nicht significant ist. Auch SIEGEL (203) fand E. coli gleichbleibend von 1959 bis 1965. Unsere Ergebnisse über E. coli (bzw. die Keime der Coligruppe, vgl. S.20) gehen also mit der europäischen Literatur durchaus konform (E. coli gleichbleibend häufig und an der Spitze aller Erreger von Harnweginfektionen, vgl. Abb. 5).

Der A. aerogenes scheint in Europa keine so dominierende Rolle zu spielen wie in den USA (126; 30,38,137,198,227). In der ersten Arbeit über wechselnde Flora bei Harnweginfekten (227) findet sich beim Vergleich der Jahre 1940/1 und 1945 bis 1948 ein Anstieg von A. aerogenes von ca. 7 auf 45 % !! Bei BUSH et al. (30) geht die starke Zunahme der gramnegativen Keime bei Harnweginfekten von 1953 bis 1963 fast ganz auf das Konto dieses Keimes (Zunahme von 10 auf 35 %). Im europäischen Schrifttum wird A. aerogenes meist erst an 4. oder späterer Stelle genannt nach E. coli, Enterococcen, Proteus, Staphylococcen,

Pseudomonas und anderen (11,34,61,66,96,98,99,103,202, 208,225), ohne daß ein Aufrücken in der Rangfolge im Laufe der Zeit zu erkennen wäre. In zwei Veröffentlichungen aus Großbritannien (53,110) steht A. aerogenes allerdings an 2. bzw. 3. Stelle in der Häufigkeit der Erreger von Harnweginfekten, und GRÜN (71) macht auch für Deutschland auf das A. aerogenes-Problem bei Harnweginfekten aufmerksam. Wir befinden uns also in ausgezeichneter Übereinstimmung zumindest mit der deutschsprachigen Literatur, wenn wir A. aerogenes der Häufigkeit nach an 7. Stelle (Tab. 6, 2. Spalte) und ohne significante Zunahme (Abb.5) gefunden haben. (Nur SIEGEL (203) sah einen leichten Anstieg der Klebsiellen von 1959 bis 1965, der wahrscheinlich nicht significant ist.)

Die Staphylococcen lagen in der präantibiotischen Ära an zweiter Stelle in der Häufigkeit der Erreger von Harnweginfekten (35,145,233).

In jüngeren Arbeiten wird der S. albus, da meist als apathogen erachtet, gar nicht mehr in der Reihe der Erreger von Harnweginfektionen aufgezählt (21,23,30,56,61, 66,98,99,187,208,236), so daß für ihn ein Vergleich entfällt. Wird er doch einmal genannt (34,37,38), so steht er an recht prominenter Stelle (an zweiter oder dritter). Sehen wir uns in Tab. 9 etwa die Jahre 1958 und 1959 an, so liegt S. albus ähnlich, um später abzufallen (Abb.5).

Der S. aureus rangiert in der neueren Literatur etwa an 5. bis 7. Stelle in der Häufigkeit der Erreger von Harnweginfektionen (19,34,37,56,61,66,96,98,99,187,202,225), nur ausnahmsweise einmal an 2. bis 3. Stelle (208,236). In den Veröffentlichungen von BROD (21,23) und BROD et al. (25) steht S. aureus konstant an 2. Stelle, was wohl auf lokalen Verhältnissen beruhen muß. In der Untersuchung von BUSH et al. (30) schwankt der S. aureus von 1953 bis 1963 zwischen 5 und 10 % der Erreger von Harnweginfektionen, bei GAYER et al. (61) bleibt S. aureus im Ver-

gleich der Jahre 1956 und 1964 praktisch gleich (Abnahme von 5 auf 3 %), bei SIEGEL (203) nimmt er von 1959 bis 1965 leicht ab. Wir dürfen also wieder gute Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen verzeichnen (S. aureus anteilmäßig gleichbleibend bei etwa 10 %, vgl. Tab. 6, Spalte 2 und Abb. 5).

Die Enterococcen gehören mit zum "Erregerquartett" (E. coli, Enterococcen, Proteus, S. aureus) von ALKEN (4) der häufigsten Erreger von Harnweginfekten. Sie stehen meist der Häufigkeit nach an 2. bis 4. bis mindestens 5. Stelle (11,19,21,23,40,53,56,66,96,98,99,103,121,187,202,208, 225,236).

SENECA (198) fand die Enterococcen bei acuten Harnweginfekten sogar an erster Stelle vor A. aerogenes und E. coli. BROD et al. (25) meinen, daß die Enterococcen die häufigsten Erreger von Harnweginfekten bei Patienten mit Glomerulonephritis sind. GAYER et al. (61) fanden beim Vergleich der Jahre 1956 und 1964 einen Anstieg der Enterococcen von 21 auf 27 %, womit sie E. coli (29 %) fast einholten. BUSH et al. (30) dagegen fanden von 1953 bis 1963 eine ganz deutliche Abnahme im Vorkommen der Enterococcen von 15 auf 4 %; SIEGEL (203) fand die Enterococcen etwa gleichbleibend häufig von 1959 bis 1965. Wir wollen unser Ergebnis (significante Abnahme der Enterococcen, Abb. 5) danebenstellen, ohne uns allzusehr an die Übereinstimmung mit BUSH et al. (30) anzulehnen oder an der Abweichung von GAYER et al. (61) und SIEGEL (203) zu reiben. Das unterschiedliche Material (bei GAYER et al. und BUSH et al. Patienten aller Abteilungen) dürfte verantwortlich für die Unterschiede sein.

Proteus ist der Keim, für den sich die stärkste Zunahme fand, er rückte vom 5. auf den 2. Platz im untersuchten Zeitraum vor (Abb. 5 und Tab. 9). In Veröffentlichungen aus den fünfziger Jahren liegt Proteus an 4. bis 5. Stelle (19,21,25,34,37,38), vereinzelt auch an 2. Stelle

(11), ab etwa 1960 aber recht häufig an 2. oder 3. Stelle (53,56,61,66,96,98,99,103,104,121,187,208) und nur manchmal noch an 4. Stelle (23,64,202,225,236), wobei zwischen den USA und Europa keine auffälligen Unterschiede bestehen. CARROL (32) fand beim Vergleich der Jahre 1949/50 und 1952/53 bei Harnweginfekten eine Zunahme der von Proteus befallenen urologischen Patienten von 12 auf 16 %. HUBMANN (96) fand gleichfalls in der Urologie eine deutliche Zunahme von Proteus (Verdoppelung von ca. 10 auf 20 %) beim Vergleich zwischen 1954/55 und 1960/61. BUSH et al (30) bemerkten im Verlauf der Jahre 1953 bis 1963 nur eine geringe Zunahme von Proteus, nämlich von 3 auf 10 %, von der wir gerne wüßten, ob sie significant ist. GAYER et al. (61) fanden beim Vergleich der Jahre 1956 und 1964 eine Zunahme von Proteus von 12 auf 15 %. Auch KANZ (105), KNAPP (130) und FROHMÜLLER (54) meinen, eine Zunahme von Proteus in ihren Kliniken bemerkt zu haben. Proteus scheint somit der Keim zu sein, über dessen steigende Häufigkeit die allgemeinste Übereinstimmung herrscht. Nur SIEGEL (203) fand Proteus gleich häufig zwischen 1959 und 1965.

Aus dem Vergleich der Häufigkeitsangaben für Erreger von Harnweginfekten in der Literatur (Tab. 32) läßt sich keine Zunahme der Pseudomonaden ableiten. Sie stehen konstant an 4. bis 6. Stelle. Die vergleichenden Beobachtungen (Tab. 31) sagen dagegen folgendes: CARROL (32) fand beim Vergleich der Jahre 1949/50 und 1952/53 bei Harnweginfekten in der Urologie eine Zunahme der von Ps. aeruginosa befallenen Patienten von ca. 15 auf 30 %. Im Material von BUSH et al. (30) blieben die Pseudomonaden von 1953 bis 1963 gleich (schwankend um 10 %), ebenso bei GAYER et al.(61) in der Gegenüberstellung der Jahre 1956 und 1964 (ca. 5 % konstant). SIEGEL (203) fand einen geringen Anstieg von 1959 bis 1965. Wir wollen wieder wie bei den Enterococcen verfahren, unser Ergebnis für die Pseudomonaden (significante Zunahme, Abb.5)

selbständig neben die Ergebnisse anderer hinstellen und auf die Unterschiede des Materials verweisen.

Einige Worte noch über die Studie von BUSH et al. (30), die, wie mehrfach erwähnt, ganz analog zu unserer Arbeit in einem 11-Jahreszeitraum die Verschiebungen in der Keimverteilung bei Harnweginfekten darstellt, und zwar bei Patienten aller Abteilungen. Leider sind die Zahlen dieser Arbeit keiner statistisch-mathematischen Bearbeitung unterzogen worden, so daß nichts übrig bleibt, als an Hand der Urliste (entsprechend unserer Tab. 9) die Steigungen abzuschätzen. A. aerogenes (10 → 35 %) und Proteus (3 → 10 %) sowie E. coli (50 → 30 %) und Enterococcen (15 → 4 %) scheinen bei grober Abschätzung significant zu- bzw. abzunehmen, der Rest (Pseudomonas, S. aureus, Streptococcen) gleichbleibend häufig zu sein. Die Übereinstimmung mit den eigenen Resultaten ist bei Proteus, Enterococcen, S. aureus gut, bei A. aerogenes, wie oben (S.69f.) ausgeführt, nicht zu erwarten und bei E. coli und Pseudomonas nicht vorhanden.

Nach diesen Vergleichen der eigenen Ergebnisse mit Angaben der Literatur müssen einige Vorwürfe Gehör finden: Es heißt doch leichtfertig mit den Zahlen anderer Autoren umzuspringen, wenn sie bei den Häufigkeitsangaben (Tab.32) einfach weggelassen werden? Die Antwort lautet, daß diese Prozentzahlen wenig anschaulich (da zu verschieden voneinander)sind, bedingt durch die ganz verschiedenen untersuchten Fälle.

Macht man es sich aber nicht zu leicht, bei ähnlichen Resultaten anderer Verfasser erfreut Übereinstimmung zu konstatieren, bei Abweichungen dagegen mit KASS (106) auf die Abhängigkeit des Keimspektrums vom klinischen Material hinzuweisen? Ist es dann nicht stets geboten, die Zusammenhänge nie allzu straff zu ziehen? Dieser Einwand ist sehr gewichtig und auch nicht völlig auszuräumen, aber es ist zu bedenken, daß sich bei jeder Unter-

suchung wie unserer tatsächlich zwei Momente überschneidender: Der Patient kann aufgrund seiner Krankheit oder seines Alters besonders anfällig für besondere Keime sein und wird andererseits im Krankenhaus mit denjenigen Keimen konfrontiert, die z. T. häufig Hospitalinfektionen erzeugen. Welche Keime das sind, hängt nun nicht nur vom Erreger selbst ab (primäre Resistenz, Anpassungsfähigkeit, Anspruchslosigkeit) und von dem aktuellen Stand der Chemotherapie sondern auch von der jeweiligen Zusammensetzung der Patientenpopulation (Patienten an den "extremes of Life" nach CURTIN et al. (36), neue Patientengruppen durch moderne therapeutische Maßnahmen wie Transplantationen, Corticosteroidanwendung, Cytostatica, extracorporale Dialyse, Reanimation, Strahlentherapie). Deshalb sind beide Faktoren, Erreger und Patient bis zur Unzertrennbarkeit miteinander verflochten. Es wird derjenige Fehler machen, der nur den Erreger und nicht auch den dazugehörigen Patienten sieht, und derjenige wird wichtiger Einblicke ins Hospitalismusgeschehen verlustig gehen,der nicht auch einen Blick in andere Fachrichtungen(Harnwegeinfekte in der Pädiatrie, Geburtshilfe usw.) wirft.

Zu den oben angedeuteten Problemen der Abwehrlage und der modernen Therapie sowie ihren Zusammenhang mit dem Hospitalismus siehe (5,8,18,36,45,74,112,120,125,129,131,138, 141,206,221,235)).

Zusammenfassend erhalten wir also beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur: 1. gute Übereinstimmung bei E. coli (bzw. der Coligruppe) (gleichbleibend häufig an der Spitze aller Erreger von Harnweginfektionen), A. aerogenes (selten als Erreger von Harnweginfekten, keine Zunahme), Proteus (starke Zunahme) und S. aureus (gleichbleibend häufig), 2. teilweise Übereinstimmung bei den Enterococcen und den Pseudomonaden. 3. S. albus nicht vergleichbar.

Das Erregerquartett von ALKEN (4) (E. coli, Enterococcen, Proteus, S. aureus) hat sich demnach gewandelt zu der Zusammensetzung: E. coli, Proteus, Enterococcen, Pseudomonas (s.a. Abb.5). Wollen wir, was eigentlich unzulässig ist, ausblickend annehmen, daß die Enterococcen weiterhin abfallen und der A. aerogenes in Europa zu derselben Bedeutung gelangen sollte wie in den USA (71), so ergäbe sich zuletzt das Bild: E. coli, Proteus, Pseudomonas, A. aerogenes, d.h. ausschließlich gramnegative Keime würden bei Harnweginfekten praktisch noch eine Rolle spielen.

3. Mono- und Mischinfekte

Nach der Literatur sind 5 bis 50 % der Harnweginfekte Mischinfekte (BAUER (11) 22 %; BÖHNE et al. (19) 30 %; GARROD et al. (60) 14 %; HIRSCH (91) 5 %; GAYER et al. (61) ca. 1/3; KIENITZ (121) 10 %; SIEGEL (202) 20 %; WICHMANN et al. (225) 50 %; REUTTER et al. (183) 7 %). Mischfloren sind aber bei genauerer Untersuchung nicht identisch mit Mischinfekten, sondern oft verursacht durch Kontamination (91), was sich beim Vergleich von Mittelstrahlurin-, Katheterurin- und Blasenpunktionsurinproben desselben Patienten zeigen läßt. So fanden REUTTER et al. (183) bei 550 Patienten mit Hilfe der Punktion nur 7 %, bei Strahlurinproben aber 55 % Mischfloren. Auch der Katheter schleppt Urethralkeime in die Blase und liefert eventuell falsche Ergebnisse (13,166), was MONZON et al. (158) sehr schön zeigen in ihrer vergleichenden Studie an Blasenpunktionsurin, der am häufigsten, Katheterurin, der etwas seltener und Strahlurin, der am seltensten steril war. Unsere Rate an Mischinfekten liegt mit ca. 50 % an der oberen Grenze (Tab. 26), wird also z.T. verursacht sein durch Kontamination, deren Vorkommen wir ja auch schon bei den Erörterungen über den Begriff des Harnweginfektes (S.59ff) konzedieren mußten. Gegen eine sehr hohe Kontaminationsrate spricht allerdings, daß sich bei

Auswertung von Tab. 27 (S.55) keine Signifikanz dafür finden ließ, daß Mischfloren in Strahlurinproben häufiger vorlagen als in Katheterurinproben. Auch ist bei retrospektiver Betrachtung nicht herauszufinden, welcher Keim seinerzeit von der Klinik als pathogen, welcher als Verunreinigung angesehen wurde. Jeder Versuch der Differenzierung brächte also erhebliche zusätzliche Fehlerquellen mit sich, so daß wir uns lieber zu unserer hohen Rate an Mischinfekten mit allen ihren Unsicherheiten bekennen. GAYER et al. (61) und SOCHA (208) konstatierten eine Zunahme der Mischinfekte in den letzten Jahren, aber an unserem Material ist dergleichen nicht zu demonstrieren (Tab. 28 u. S.54ff). Auch die von GAYER et al. (61) bei der Gegenüberstellung der Jahre 1956 und 1964 gefundene Zunahme der Mischinfekte von 30 auf 35 % dürfte ja nicht significant sein. Mischinfekte sollen gehäuft bei komplizierten Harnweginfekten vorkommen (33,42,91).

Die einzigen Patienten, von denen wir sagen können, daß ein komplizierter Harnweginfekt vorliegt, sind diejenigen mit postrenaler Anurie, die aber zugleich die kleinste Gruppe (Tab. 3) ausmachen, so daß echte Vergleiche entfallen.

Darüber, welche Keime vorwiegend in Mischflora auftreten, finden sich recht widersprüchliche Angaben. GARROD et al. (60) fanden E. coli meist alleine, HUBMANN (96) und BAUER (11) im Gegenteil besonders bei Mischinfekten. Die eigene Untersuchung ergibt keine auffälligen Abweichungen für die Coligruppe, sondern ein etwa durchschnittliches Vorkommen in Mischflora (S. 53). Am häufigsten in Mischflora sollen die Enterococcen vorkommen (60,61,142,143), aber auch diese Ergebnisse können wir nicht bestätigen, sondern fanden für die Enterococcen dasselbe wie für E. coli gültig (S. 53).

Der Keim, den wir häufig in Mischflora gefunden haben, Proteus (S. 53), wird nur von BAUER (11) und HUBMANN (96) angegeben, bei HUBMANN aber erst in zweiter Linie hinter E. coli und bei BAUER in der Kombination E. coli zusammen mit Proteus als häufigste Mischinfektion.

Unser Ergebnis für S. albus erlaubt aus bekannten Gründen (S. 70) keinen Vergleich mit der Literatur, und das für A. aerogenes (oft als Erreger von Monoinfekten gefunden, S. 53) erhält sonst keine Bestätigung.

In der Frage, welche Erreger besonders häufig in Mischfloren vorkommen, ist die Übereinstimmung mit der Literatur also nur dürftig, ohne daß klare Gründe dafür ersichtlich wären (es sei denn die Verschiedenheit des Materials).

4. Einfach-und Mehrfachnachweise

Wie auf S. 52 ausgeführt, wurden Keime der Coligruppe und Proteus besonders häufig mehrmals hintereinander bei demselben Patienten nachgewiesen. Beide Keime sind schon bei Besprechung der Chemotherapie (S.47f) aufgefallen, wo sich herausstellte, daß Urinbefunde mit diesen Keimen nur selten ohne chemotherapeutische Konsequenzen blieben, also anscheinend von der Klinik besonders ernst genommen werden. So könnte das Interesse am Verlauf eines Infektes mit diesen Keimen zu verstehen sein, was dann zu Mehrfachnachweisen führt. Therapieresistenz jedenfalls entfällt für die Keime der Coligruppe, da wir fanden, daß sie recht gut auf gezielte Chemotherapie ansprechen (S.49), doch für Proteus kommt dieser Faktor bestimmt hinzu, waren doch die Verläufe (Verschwinden des Erregers, Keimwechsel, ohne weitere Kontrollen wegen Verlegung oder Entlassung oder Tod des betreffenden Patienten) unabhängig von den chemotherapeutischen Maßnahmen (S.51).

Einschränkend ist noch zu sagen, daß aufgrund unserer Registriermethoden (S. 21 Punkt 9) ein Mehrfachnachweis bei lange auseinanderliegenden Befunden auch identisch sein kann mit einer Reinfektion mit demselben Erreger. Bei Strahlurinproben ist eigentlich erst ein Mehrfachnachweis von klinischer Bedeutung wegen der höheren Kontaminationsraten.

Wenige Mehrfachnachweise bzw. viele Einfachnachweise bei einem Erreger können folgendermaßen zustande kommen: a) häufiger und rascher Keimwechsel, b) gutes Ansprechen des Erregers auf Chemotherapie, c) nicht reproduzierbarer Befund (Kontamination), d) nicht weiter untersucht.

Die seltenen Mehrfachnachweise bei S. albus und den Streptococcen (S. 52) lassen sich korrelieren mit der geringen klinischen Bedeutung, die diesen Keimen wohl beigemessen wurde, denn wir finden beide auch unter denjenigen Keimen, die am seltensten mit Chemotherapeutica klinisch in Berührung kamen (S. 47f.). Häufiger Keimwechsel trifft für A. aerogenes und die Streptococcen zu (S. 43) und beim S. albus wäre an die Kontamination zu denken.

5. Alters- und Geschlechtsabhängigkeiten

Die größere Anfälligkeit des weiblichen Geschlechtes für Harnweginfekte, die auch wir bestätigen können (S. 56), wird auf die verschiedensten Ursachen zurückgeführt. Am einleuchtendsten erscheinen das anatomische Moment der kürzeren Urethra (13,24,71) und das physiologische der Schwangerschaft (12,34,97,108,110,112,173,189,196), wobei über den eigentlich prädisponierenden Faktor in der Schwangerschaft mehrere Theorien existieren (12,24,50,108,162, 167,173).

Aber auch die Menstruation, die bei Frauen häufigere Obstipation und das weibliche Sexualleben sind verantwortlich gemacht worden (24,202). BEESON (12) hält da-

gegen Vorstellungen wie die von einer Flitterwochencystitis für baren Unsinn. Einige Untersucher meinen, daß Frauen vorwiegend im Säuglings- und im gebärfähigen Alter von Harnweginfekten betroffen werden, im Senium aber die Männer (Prostataadenom) überwiegen, so daß sich insgesamt das Vorkommen der Harnweginfekte bei beiden Geschlechtern die Waage hält (97,210), andere Autoren fanden eine Prävalenz des weiblichen Geschlechtes in allen Altersklassen (24,34,71,202,217).

Den Mehrbefall des weiblichen Geschlechtes durch Keime der Coligruppe (S. 57 , $P < 0{,}01$) bestätigen McCABE et al. (151, $P < 0{,}01$) und GAYER et al. (61, ♀/♂ ≈ 3/2), der Mehrbefall des männlichen Geschlechtes durch die Staphylococcen (S. 57) kommt vielleicht zustande durch Kontamination mit Keimen der distalen Urethra.

Die Alterszusammensetzung der Patienten einer Abteilung für extracorporale Dialyse unterscheidet sich erheblich von einer gewöhnlichen internen Station. Das acute Nierenversagen z.B. ist nicht altersgebunden, führt also auch viele Patienten jüngeren und mittleren Alters ins Krankenhaus; die Pyelonephritis als häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz (23,103) soll bei Frauen durchschnittlich zwischen dem 50. und 80., bei Männern zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr zum Tode führen (15), so daß die schweren acuten Schübe in die Jahre und Jahrzehnte davor fallen; auch die acute Glomerulonephritis trifft vorwiegend Kinder und junge Erwachsene (239). Auf diese Weise kommt der breite Gipfel für Männer und Frauen schon von den 20- bis 30-Jährigen ab bis hin zu den 70-Jährigen zustande (Tab. 4).
A. aerogenes (190) und die Pseudomonaden (36,169,228, 241) sollen vor allem sehr alte und sehr junge (Säuglinge) Patienten befallen, also Patientiengruppen, bei denen schon vom Alter her zusätzlich zu ihren Erkrankungen die natürlichen Abwehrkräfte schwach sind. Wir konnten dagegen nicht finden, daß irgendein Erreger eine

bestimmte Altersklasse bevorzugt (S.58). Die größere Gefährdung zumindest der alten Patienten durch Infekte (36,74,125,138) spiegelt sich dagegen wider in den Verläufen in Abhängigkeit vom Alter (S.44).

6. Klinische Ergebnisse der Chemotherapie

Bei Besprechung der Chemotherapie machen sich die allgemeinen Unsicherheiten, die einer retrospektiven klinischen Untersuchung anhaften, besonders störend bemerkbar. Die klinische Wertigkeit und Bewertung der Befunde ist nachträglich nicht völlig zu erschließen (S.47 f., s.a. die Erörterungen über den Begriff des Harnweginfektes und die Pathogenität S.59ff.,ferner bei Mischinfekten, S.75 f), und das Ziel der Chemotherapie für den betreffenden Fall läßt sich auch nicht rekonstruieren. Man weiß nicht, ob sich der behandelnde Arzt seinerzeit mit der bakteriologischen Sanierung des Urines zufrieden gab (60,192), längere negative Verlaufskontrollen anstrebte (120,163), zusätzliche Heilungskriterien (Konzentrationsfähigkeit, Clearence-Untersuchungen, BSR, Blutdruck, Temperatur, eiweißfreier Harn, subjektive Beschwerdefreiheit) heranzog (38,171,176,209,221) oder ob er gar therapeutisch resignierte, z.B. wegen eines Dauerkatheters. Da nebenher manchmal noch andere Infekte außer dem Harnweginfekt bestanden und jedes Chemotherapeuticum, das auf einen Erreger im Urin einwirkte, erfaßt wurde, ist also das Ziel mancher Chemotherapeutica gar nicht der Urinkeim bzw. die Beseitigung desselben, wenngleich diese "Nebenwirkung" oder andere (Keimwechsel) natürlich eintreten können. (Letzteres ist auch der Grund, warum jedes auf einen bestehenden Harnweginfekt einwirkende Chemotherapeuticum registriert wurde.) In der Auswertung der Verläufe (S.19 Punkt 3, S.39ff.) stecken ebenfalls Fehlerquellen:

a) Das Verschwinden eines Erregers (einmalige qualitativ

negative Kultur) ist eigentlich nicht identisch mit der bakteriologischen Sanierung, weil intermittierend pathologische Harnbefunde typisch für die Pyelonephritis sind (182,209,226), und selbst die bakteriologische Sanierung (steriler Urin) ist noch nicht identisch mit einer endgültigen Ausheilung des Harnweginfektes (171,176,221).

b) Ein Keimwechsel kann bei lange auseinanderliegenden Befunden auch durch eine Reinfektion mit einem anderen Erreger vorgetäuscht werden (S. 21 , Punkt 9). Dagegen werden viele Keimwechsel nicht erfaßt worden sein, nämlich solche zu anderen Serotypen desselben Erregers (121, 219).

c) Über die ganze Gruppe nicht weiter kontrollierter Befunde wegen Verlegung oder Entlassung oder Tod des betreffenden Patienten läßt sich, wie schon bemerkt, gar nichts Genaues aussagen (S. 42).

Nach diesen einschränkenden Anmerkungen können wir mit aller gebotenen Vorsicht die Ergebnisse im einzelnen betrachten: Die Regressionsberechnungen der verschiedenen Verlaufsarten (Erreger weg, Keimwechsel, nicht weiter kontrolliert) brachten keine signifikanten Änderungen für eine von ihnen (S. 44), d.h. die Heilungschancen für Harnweginfekte haben sich im untersuchten Zeitraum nicht verändert, obwohl in ihm so bedeutende Neuerungen wie die Einführung der halbsynthetischen Penicilline vorfielen. Es bestätigt sich die schon mehr als 10 Jahre alte Äußerung von KASS (107), daß Harnweginfekte am schwierigsten von allen Infekten zu beherrschen sind (s. auch Literaturübersicht, S. 13),und die Ansicht von WILDBOLZ (226), daß die Therapie beim chronischen Harnweginfekt machtlos ist. Erreger, die zusammen mit anderen in Mischflora auftraten, sahen wir häufiger verschwinden als solche, die alleine vorkamen (Tab. 15, S. 41). Die Ursache dafür kann sein, daß es sich in einem Teil der Mischfloren um nicht reproduzierbare Verun-

reinigungen handelte (s.a. S.75f.). Außerdem ist zu bedenken, daß das Verschwinden eines Erregers aus einer Mischflora noch nicht gleichbedeutend mit der bakteriologischen Sanierung dieses Mischinfektes ist, weil die anderen Keime persistieren können. Über die Ansicht, daß Mischinfekte therapeutisch schwieriger als Monoinfekte sind (90,232), können wir also keine gültige Aussage machen. Vergleiche von Erfolgen der Chemotherapie müssen sehr kritisch betrachtet werden. Die verschiedensten Heilungsraten werden angegeben, wobei aber die Serien meist nicht vergleichbar sind wegen der Unterschiede des klinischen Materials (Patientengruppen, Dauer und Schwere der Erkrankungen), der unterschiedlich gewählten Heilungskriterien (von subjektiver Besserung bis zu langjährigen negativen Nachkontrollen) und nicht zuletzt wegen Differenzen in Fragen der Definition (z.B. die Definition der Chronizität eines Harnweginfektes).

Infekte mit Keimen der Coligruppe fanden wir häufig und intensiv mit Chemotherapeutica behandelt (Tab. 18 und S.47f.), und bei gezielter Chemotherapie verschwanden diese Erreger oft, ohne Chemotherapie dagegen selten (S.49). Keimwechsel trat selten ein (S.43). Daß Harnweginfekte mit E. coli recht gut beherrschbar sind, fanden auch GROTHUESMANN (69), SENECA (198), WOMAC et al. (232), RITZERFELD (187) und ICHIKAWA (100). Mäßige Erfolge (mit Ampicillin) erzielten HÖFFLER et al. (94) und KENNEDY et al. (117).

Die Enterococcen-Infekte wurden mit durchschnittlicher Häufigkeit und Intensität chemotherapeutisch behandelt (Tab. 18 u. S.47f.). Die Enterococcen verschwanden häufig (S. 43), allerdings gab es bei gezielter Chemotherapie oft einen Keimwechsel, bei ungezielter seltener (S. 51). Unter den problematischen Keimen werden die Enterococcen in der Literatur nicht eingestuft, und auch wir können sie nach diesen Ergebnisse nicht dazuzählen.

Proteus-Harnweginfekte wurden oft und intensiv mit Che-

motherapeutica behandelt (Tab. 18 u. S.47f). Keimwechsel trat selten auf (S. 43), was wohl in diesem Falle damit zu erklären ist, daß Proteus als Problemkeim eben häufig gerade durch einen Keimwechsel an Stelle harmloserer Erreger tritt (13,83,96,98,120). Als Ausdruck der besonderen Schwierigkeiten bei der chemotherapeutischen Beherrschung dieses Keimes (94,187,205,232) erwiesen sich die Verläufe unabhängig von den chemotherapeutischen Maßnahmen (S.51), d.h. gleichgültig ob ein nach dem Antibiogramm gut oder schlecht taugliches Chemotherapeuticum oder aber gar keines verabreicht wurde - die Verläufe (Verschwinden des Erregers, Keimwechsel, ohne weitere Kontrollen) waren durchschnittlich dieselben.

Harnweginfekte mit S. aureus wurden mit mittlerer Häufigkeit und Intensität chemotherapeutisch behandelt (Tab.18 u. S.47f.). Keimwechsel kamen oft vor (S. 43), und es ergaben sich keine significant verschiedenen Verläufe bei den verschiedenen chemotherapeutischen Maßnahmen (vgl. oben Proteus und S.51). Bei verstärkten chemotherapeutischen Anstrengungen ließen sich hier sicherlich bessere Resultate erzielen, wird doch das Staphylococcenproblem, das in der Urologie nie besonders ernst war (96), zur Zeit günstig beurteilt (9,45,61,160,187). Über die Beziehungen zwischen Chemotherapie und Verlauf bei den restlichen Keimen können wir keine statistisch erhärteten Aussagen machen wegen zu kleiner Zahlen (vgl. S. 49).

7. Ursachen der Mißerfolge der Chemotherapie von Harnweginfekten

Sicherlich spielt das Bakterium als eine Ursache des Mißlingens der Chemotherapie von Harnweginfekten eine Rolle. Für Proteus konnten wir dies bestätigen (S. 83) und auch beim A. aerogenes (198,227) und den Pseudomonaden (184, 187,205) wird dergleichen zutreffen. Dennoch scheint das Hauptproblem beim chronischen Harnweginfekt nicht ein

bakteriologisches zu sein. BERNING et al. (16) bemerken zur chronischen Pyelonephritis: "Das Problem ist in vitro gelöst, aber nicht im chronisch pyelonephritisch veränderten Organ." So werden von (1,12,30,42,46,47,50,53,60,79, 82,83,88,90,96,98,106,113,129,135,140,142,143,147,168, 172,175,184,186,219,221,226) insgesamt folgende Ursachen für Fehlschläge der Chemotherapie besonders der chronischen Harnweginfekte angegeben: häufiges Katheterisieren, Dauerkatheter, urologische Instrumentationen, falsche Diagnose, falsches Chemotherapeuticum, zu kurze Chemotherapie, zu niedrig dosierte Chemotherapie, ungenügende Nachkontrollen, mangelhafte Keimdiagnostik, Chemotherapie ohne urologische Sanierung, ungezielte Chemotherapie, ungenügende Ausscheidung des Chemotherapeuticums, ungünstiges Urin-pH für das betreffende Chemotherapeuticum, schlechte Durchblutung älterer entzündlicher Herde (das Chemotherapeuticum kommt nicht in genügender Konzentration an den Wirkort), geringe Proliferation der Erreger (bietet dem Chemotherapeuticum keinen Angriffspunkt), nephrotoxische Nebenwirkungen von Chemotherapeutica, falsche Applikationsweise eines Chemotherapeuticums, Harnstase, Parenchymschäden und lokale Gewebsveränderungen, Reflux, anatomische Anomalitäten, Urolithiasis, andere Infektionsherde (Adnexitis, Enteritis, Appendicitis), prädisponierende Faktoren (z.B. Diabetes), Keimwechsel, Virulenzsteigerung der Erreger, Resistenz der Erreger, Mischflora, Superinfektion, Reinfektion, Persister, Abwehrlage des Patienten.

(Die durch Unterstreichung hervorgehobenen Ursachen sind die am häufigsten angeschuldigten.)

Von diesen Ursachen können wir, ohne die anderen in Frage stellen zu wollen, folgende anhand unserer Untersuchungen bestätigen: 1. Harnstau: Die Keime, die sich bei Patienten mit postrenaler Anurie fanden, wechselten und verschwanden selten, wogegen unkontrollierte Verläufe sehr häufig waren, die in diesem Falle wahrscheinlich

gleichgesetzt werden dürfen mit einer Fortdauer der Infektion (Tab. 14, S. 44). 2. Abwehrlage der Patienten: Erreger von Infekten der 60- bis 90-jährigen Patienten verschwanden nur selten im Vergleich zu den 30-60-Jährigen (S. 44). 3. Resistenz: Von 833 im Antibiogramm getesteten und applizierten Chemotherapeutica waren die betreffenden Erreger gegen 434 mäßig oder schlecht empfindlich (Tab. 16). 4. Keimwechsel: Von 930 Keimen verschwanden ca. 200, ca. 230 machten anderen Platz (Keimwechsel) und über ca. 500 wissen wir nichts Näheres (Tab. 12). Von diesen 500 Keimen dürfen wir sicher mindestens noch 80 dem Keimwechsel zuschlagen, der ja auch spontan erfolgen kann (163), so daß nach grober Schätzung immerhin jeder dritte Keim einem Keimwechsel unterliegt.

In der unübersehbaren Literatur zur Chemotherapie von Harnweginfekten taucht stereotyp in jeder Versuchsserie und bei jedem Chemotherapeuticum die Feststellung auf, daß der acute Harnweginfekt problemlos, der chronische aber sehr therapieresistent ist (10,83,93,106,140,151, 154,159,168,204,205,215,226).

Sehen wir uns aber den angeblich harmlosen acuten Harnweginfekt näher an, so stellt sich heraus, daß er sehr zur Chronizität neigt (103,112,122,155,210,226,240), woran auch die Ära der Chemotherapeutica nichts geändert hat (155).

FUCHS (56) und FUCHS et al. (59) vertreten sogar die Ansicht, daß 80 % aller acuten Pyelonephritiden im Erwachsenenalter eigentlich acute Schübe einer chronischen Pyelonephritis sind. Harnweginfekte dürfen also niemals bagatellisiert werden, sondern man wird gut daran tun, den scheinbar acuten Harnweginfekt genauso intensiv und lange zu therapieren und zu kontrollieren wie den chronischen.

8. Sind neue Chemotherapeutica nötig?

Bisher erlitt jedes neue Chemotherapeuticum, auf Harnweginfekte angewendet, dasselbe Schicksal. Anfangs wurde es enthusiastisch begrüßt und erzielte zunächst hohe Heilungsquoten, verlor nach einiger Zeit aber an Wirksamkeit (47,60). So konnten HÖFFLER et al. (94) konstatieren, ein Medikament für die sichere Beherrschung des chronischen Harnweginfektes gebe es nicht. Neue Chemotherapeutica zu entwickeln und zu erproben scheint also vordringlich, andererseits darf man zweifeln, ob es sinnvoll ist, das Problem weiterhin auf eine Weise lösen zu wollen, die sich bisher als untauglich erwiesen hat.

Zu einem so schwierigen Problem wird man nun keine Patentlösungen fordern dürfen, aber es ist immerhin vorstellbar, daß vielleicht mehr zu erwarten ist von Verfeinerungen der urologischen Operationstechniken oder von technischen Neuentwicklungen wie z.B. Kathetern, die mit einem Bakteriostaticum imprägniert sind (26). Auch allgemeine prophylaktische Maßnahmen (nicht die prophylaktische Chemotherapie!) wie etwa LAMPEN (136), MUTH (162) und ZAPP (237) sie angeben, mögen von Bedeutung sein.

Einen wichtigen Platz in der Bekämpfung der Harnweginfekte dürften die Maßnahmen gegen den modernen Hospitalismus einnehmen. Es sind dies im Prinzip dieselben wie die gegen den Staphylococcenhospitalismus. Folgende Vorschläge sind gemacht worden: Verwendung von Einmalgeräten, optimale Sterilisierung von Geräten, Sterilisierung der Urinflaschen, verstärkte Desinfektionsmaßnahmen (laufende Desinfektion, Scheuerdesinfektion, Bettendesinfektion, Händedesinfektion), Abschaffung der Waschschüsseln für die Händedesinfektion, Entwesung, strenge Antisepsis und Asepsis, Verwendung von Latex-Schaumgummimatratzen (bakterizid und sterilisierbar), Verwendung geschlossener Drainagesysteme bei Dauerkathetern, behutsame Instrumentation in der Urologie, schonende Operationsmethoden,

Trennung in septische und aseptische urologische Operationsabteilungen, Isolierung septisch Erkrankter, Senkung der Überbelegung der Krankenhäuser durch Neubauten, Schließung baulich veralteter Krankenhäuser, Verkürzung der stationären Aufenthalte, Schulung und Aufklärung des Personals, Schaffung kleiner Pflegeeinheiten, Beurlaubung von Keimträgern unter dem Personal bei Epidemien, Einschränkung im Gebrauch der Chemotherapeutica, gezielte, frühzeitiger und streng indizierte Chemotherapie (6,14, 45,68,71,77,87,101,105,125,131,180,195,221).

Schließlich muß doch zugegeben werden, daß es für einige Erreger noch an Chemotherapeutica mangelt. Auch das Staphylococcenproblem ist ja letztlich nicht durch die geforderte allgemeine Renaissance der Krankenhaushygiene gelöst worden, sondern durch die Entwicklung der halbsynthetischen Penicilline. Ganz besonders fehlen gegen die gramnegativen Stäbchen einige weitere bakterizide nichttoxische (insbesondere nicht nephrotoxische) Chemotherapeutica als Ausweichmöglichkeiten zum Ampicillin, ja gegen die Pseudomonaden ist noch nicht einmal das Ampicillin wirksam, sondern es stehen nur die bakteriostatischen Polymyxine zur Verfügung. Dieser Mangel an bakteriziden Chemotherapeutica gegen gramnegative Stäbchen macht sich bei schweren Infektionen mit diesen Erregern, wenn die körpereigene Abwehr darniederliegt, fatal bemerkbar. Nicht zufällig häufen sich die Berichte über die schweren, meist tödlich verlaufenden bakteriämischen Schockzustände durch gramnegative Keime. Die Eintrittspforte ist dabei zu etwa 2/3 der Urogenitaltrakt, zu 1/3 der Verdauungstrakt (36,44,47-49,52,71,132, 149,150,152,153,178,180,195,207,212-214,216,220,223,224, 227,235).

F. Zusammenfassung

Die Studie umfaßt 829 Krankengeschichten einer Abteilung für Nephrologie und extracorporale Dialyse aus den Jahren 1957 bis 1967. Bei 384 Patienten fanden sich dabei insgesamt 930 nichttuberculöse Urinkeime (ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen) bzw. 1 297 Keime (mit Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen). Die Änderung der Keimverteilung und verschiedene mit der Chemotherapie von Harnweginfekten zusammenhängende Fragen wurden untersucht. Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Die Anteile von Proteus und Pseudomonas an den Gesamtbefunden jeden Jahres nahmen im untersuchten Zeitraum significant zu, die von S. albus und den Enterococcen nahmen ab. S. aureus, A. aerogenes sowie die Coligruppe blieben gleich häufig im Vorkommen bei Harnweginfekten.

2. Als besonders problematisch fiel Proteus auf, der sich wenig beeinflußbar durch die Chemotherapie erwies. Die Enterococcen und die Coligruppe erschienen demgegenüber harmloser.

3. Weibliche Patienten wurden significant häufiger von Harnweginfekten betroffen als männliche. Die Coligruppe kam significant häufiger bei Frauen als bei Männern vor, für die Staphylococcen gilt das Umgekehrte.

4. Harnweginfekte bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres machten besondere therapeutische Schwierigkeiten, aber eine Bevorzugung bestimmter Altersklassen durch bestimmte Erreger fiel nicht auf.

5. Der Anteil der in Mischflora gefundenen Keime stieg im untersuchten Zeitraum nicht significant an, eben-

sowenig der Anteil der Patienten mit Mischinfekten.

6. Die Verläufe der untersuchten Harnweginfekte änderten sich im untersuchten Zeitraum nicht significant. Die Prognose des Harnweginfektes scheint also unverändert ernst.

7. Die Ursachen der Mißerfolge der Chemotherapie bei Harnweginfekten werden diskutiert und die Faktoren der Harnstase, der geschwächten Abwehrlage des Patienten, der Resistenz der Erreger und des Keimwechsels bestätigt gefunden.

8. Die Notwendigkeit, Harnweginfekte wirksam zu bekämpfen, wird hervorgehoben. Neben Maßnahmen gegen den modernen Hospitalismus sind bakterizide, atoxische Chemotherapeutica gegen die gramnegativen Stäbchenbakterien dringend erforderlich.

G. Literaturverzeichnis

1. ACKER, R., K. SCHREIER: Erfahrungen mit der Chloramphenicolbehandlung von 3 648 Patienten einer Kinderklinik.
Med. Klin. 57, (1962), 474

2. ALEXANDER, M., U. ALDAG, B. HENZE: Veränderungen des bakteriellen Spektrums von klinischem Material (Vergleich zwischen 1959 und 1968).
Vortrag auf d. Internat. Kongreß f. Chemotherapie, Tokio, 1969

3. ALKEN, C.-E.: Die unspezifische Entzündung in der Urologie.
Urologe 1 (1962) 2

4. ALKEN, C.-E.: Leitfaden der Urologie.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 95 ff.

5. AMBROSE, S.S., W.W. TAYLOR, E.J. JOSEFIAK: Flora of the male lower genitourinary tract.
J. Urol. 85, (1961) 365

6. ARNHOLDT, F.: Prophylaktische Maßnahmen gegen den Hospitalismus bei der Neuplanung urologischer Kliniken.
Verh. Dt. Ges. f. Urol. 20. Tagg. 1963.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 351

7. ASAY, L.D., R. KOCH: Pseudomonas infections in infants and children.
New Engl. J. Med. 262, (1960) 1062

8. BARBER, M.J.: Hospital infection yesterday and today.
J. clin. Path. 14, (1961) 2

9. BARBER, M.J.: Woundinfection and the problem of resistance.
In: ILLINGWORTH: Woundhealing
London: Churchill 1966, S. 89

10. BARLOW, A.M. Nalidixic acid in infections of urinary tract. Laboratory and clinical investigation:
Brit. med. J. 2 (1963) 1308

11. BAUER, K.M.: Methode und Erfahrungen der selbstausführbaren bakteriologischen Resistenzbestimmung bei der Harnwegsinfektion ("Antibiotika-Testbesteck").
Medizinische (1953) 1267

12. BEESON, P.B.: Factors in pathogenesis of pyelonephritis.
Yale J. Biol. Med. 28 (1955-56) 81

13. BEESON, P.B.: The case against the catheter.
Am. J. Med. 24, (1958) 1

14. BERGMEYER, M.: Die Verwendung von Einmalgeräten aus Plastik zur geschlossenen Harnableitung.
Verh. Dt. Ges. f. Urol. 20. Tagg.1963.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 353

15. BERNING, H.: Innere Medizin. In: Die Pyelonephritis, hrsg. LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 427

16. BERNING, H., W. RUGE: Geschlechtsbedingte Unterschiede bei der Pyelonephritis.
Münch. med. Ws. 101, (1959) 2139

17. BERTRAND-FONTAINE, T., I. SCHNEIDER, A. NENNA: Etudes cliniques des néphrites ascendantes.
J. d'Urol. med. chir. 60 (1954) 629

18. BLOWERS, R.: Control of infections in hospital wards.
J. clin. Path. 14, (1961) 18

19. BÖHNE, C., W. SCHULZE: Gezielte antibakterielle Therapie urologischer Infekte.
Medizinische (1953) 747

20. BRAUN, O.H.: Harnwegsinfektionen. In: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter, hrsg. MARGET und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, 2. Aufl., S. 132

21. BROD, J.: Chronic pyelonephritis.
Lancet 1 (1956) 973

22. BROD, J.: (Diskussionsbemerkung) In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 685

23. BROD, J.: Die Nieren. Physiologie, klinische Physiologie und Klinik.
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1964

24. BROD, J.: Infektionswege bei Pyelonephritis. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S.1

25. BROD, J., V. PRAT, R. DEJDAR: Early functional diagnosis of chronic pyelonephritis with some remarks on the pathogenesis of the pyelonephritic contracted kidney. In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed, S.311

26. BROSIG, W.: Urologie. In: Die Pyelonephritis, hrsg. LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 439

27. BRÜHL, P., U. STEINMETZ: Zur Frage der quantitativ-kulturellen Keimdiagnostik im Urin bei unspezifischen Harnwegentzündungen.
Med. Klin. 59 (1964) 299

28. BRUMFITT, W., A. PERCIVAL, M.J. CARTER: Treatment of urinary-tract infections with ampicillin. A clinical trial.
Lancet 1 (1962) 130

29. BÜNGER, P.: Praktische Erfahrungen mit der Anwendung neuer Langzeitsulfonamide.
Stuttgart: Regensburger Jahrb. ärztl.Fortb. 10 (1962) 34

30. BUSH, I.M., A.O. LAZARUS, J. WINTER: An eleven-year study of urinary bacterial cultures in a total in-patient hospital population.
J. Urol. 94 (1965) 168

31. CAMPBELL, M.: Clinical pediatric urology.
Philadelphia: Saunders 1951, S. 354 ff.

32. CARROL, G.: The changing flora in urinary infections in this antibiotic age.
J. Urol. 73 (1955) 609

33. COLEMAN, P.N., S. TAYLOR: Coliform infection of the urinary tract.
J. clin. Path. 2 (1949) 134

34. COTTIER, P., A. STRAUSACK, P. HILTBOLD: Diagnose und Therapie der chronischen Pyelonephritis. Schweiz.med. Ws. 88 (1958) 463

35. CULVER, H., R.D. HERROLD, F.M. PHIFER: Renal infections. A clinical and bacteriologic study. J. Am. Med. Ass. 70 (1918) 1444

36. CURTIN, J.A., R.-G.PETERSDORF, J.L. BENNET: Pseudomonas bacteremia: Review of 91 cases. Ann. Int. Med. 54 (1961) 1077

37. DAVIS, J.H. , J.M. ROSENBLUM, E.J. QUILLIGAN, L.PERSKY: An evaluation of postcatheterization prophylactic chemotherapy. J. Urol. 82 (1959) 613

38. DOROSHOW, L.W., B.S.ABESHAOUSE: Criteria for the evaluation of therapeutic agents in the treatment of urinary tract infections. I. 6-Demethyl-chlortetracycline. Sinai Hops. J. 9 (1960) 31

39. DRESCHER, H.: Beitrag zur Therapie von Harnweginfekten während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Med. Welt (1964) 1661

40. DURHAM, M.P., R.A. SHOOTER, M.P. CURWEN: Failure of sulphonamides to prevent urinary infections after vaginal surgery. Brit. med. J. 2 (1954) 1008

41. EGGERS, H., W. WÖCKEL: Zur Klinik und Pathologie der Pyocyaneusinfektion bei Frühgeborenen und Säuglingen. Deutsche med. Ws. 83 (1958) 174

42. ERLANSON, P., G. JÖNSSON: Bacterial aspects of chemotherapy of surgical urinary infections, occurence of resistance to chemotherapeutic agents. Acta chir.scand. 106, (1954) 395

43. EYME, P.: Demethylchlortetracyclin /Ledermycin (DMTC). Klinisch - therapeutische Ergebnisse. Med. Welt (1960) 2328.

44. EZZO, J.A. W.A. KNIGHT jr.: Bacterial shock: clinical analysis of 38 cases. Arch. Int. Med. 99 (1957) 701

45. FEIFEL,G., K. LINKE, I. WEISSTHANNER, R. MANZ: Infektionsgefährdung chirurgischer Patienten durch gramnegative Keime. Fortschr. Med. 86 (1968) 597

46. FINLAND, M.: Emergence of antibiotic-resistant bacteria. New Engl. J. Med. 253 (1955) 1019

47. FINLAND, M.: The present status of the chemotherapy of pyelonephritis. In: Biology of pyelonephritis. London: Churchill 1960, 1st ed., S. 673

48. FINLAND, M.: Treatment of pneumonia and other serious infections. New Engl. J. Med. 263 (1960) 207

49. FINLAND, M., W.F. JONES jr., M.W. BARNES: Occurence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. J. Am. Med. Ass. 170 (1959) 2188

50. FLIPPIN, H.F.: The evaluation of water casting. J. Urol. 74,(1955) 660

51. FLOREY, H.W., R.W.N.L. ROSS, E.C. TURTON: Infections of wounds with gram-negative organisms. Clinical manifestations and treatment. Lancet 1 (1947) 855

52. FORKNER, C.E. jr., E. FREI, J.H.EDGCOMB, J.P. UTZ: Pseudomonas septicemia. Observations on 23 cases. Am. J. Med. 25,(1958) 877

53. FREEDMAN, L.R.: Prolonged observations on a group of patients with acute urinary tract infections. In: Biology of pyelonephritis. London: Churchill 1960, 1st ed., S.345

54. FROHMÜLLER, H.: Die Pyelonephritis aus der Sicht des Urologen. Münch. med. Ws. 110 (1968) 2249

55. FUCHS, T.: Innere Medizin. In: Die Pyelonephritis, hrsg. LOSSE und KIENITZ. Stuttgart: Thieme 1966, S.430

56. FUCHS,T.: Voraussetzungen der Chemotherapie einer Pyelonephritis. In: Die Pyelonephritis, hrsg. LOSSE und KIENITZ. Stuttgart: Thieme 1966, S.355

57. FUCHS, T.: Prognostische Kriterien der Pyelonephritis. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S.277

58. FUCHS, T.: Langzeittherapie der chronischen Pyelonephritis. In: Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S. 325

59. FUCHS, T.; G. GUTENSOHN: Gezielte antibakterielle Therapie der chronischen Pyelonephritis und deren derzeitige bakteriologische Grundlagen.
Medizinische (1965) 2445

60. GARROD, L.P., R.A. SHOOTER, M.P. CURWEN: The results of chemotherapy in urinary infections.
Brit. med. J. 2 (1954) 1003

61. GAYER, J., W. WUNDT, H.-U. HAUG: Die Resistenzentwicklung häufiger Erreger von Harnwegeinfektionen gegen Antibiotica und Chemotherapeutica von 1956 bis 1965.
Med. Welt (1966) 617

62. GORRILL, R.H.: Bacteriology and pathogenesis of experimental pyelonephritis. In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S.3

63. GRIEBLE, H.G.: (Diskussionsbemerkung) In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 684

64. GROSSBERG, S.E., R.G. PETERSDORF, J.A. CURTIN, I.L. BENNET jr.: Factors influencing the species and antimicrobial resistance of urinary pathogens.
Am. J. Med. 32,(1962) 44

65. GROTHUESMANN, H.-G.: Die antibiotische Behandlung bei Infektionen des Urogenital-Systems.
Med. Welt (1962) 2618

66. GROTHUESMANN, H.-G.: Zur Frage des Resistenzproblems in der Urologie.
Med. Klinik 58 (1963) 1336

67. GROTHUESMANN, H.-G.: Die Resistenzentwicklung pathogener Urinkeime gegen die gebräuchlichsten Antibiotika.
Therapiewoche 14 (1964) 323

68. GROTHUESMANN, H.-G.: Die Resistenzentwicklung pathogener Urinkeime bei gesteuerter Antibiotika-Anwendung.
Med. Welt (1965) 1922

69. GROTHUESMANN, H.-G.: Vergleichende Untersuchungen über die Verschiebung der Resistenzlage bei längerer Antibiotika-Anwendung in der Urologie.
Med. Welt (1965) 408

70. GRÜN, L.: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet des Staphylococcenhospitalismus.
Medizinische (1959) 143

71. GRÜN, L.: Die Hospitalinfektionen in der Urologie aus der Sicht des Epidemiologen. Verh. Dt.Ges. Urol. 20. Tagg. 1963, Berlin,Göttingen, Heidelberg: Springer 1965, S. 319

72. GRÜN, L.: Serologie der pyogenen Staphylococcen.
In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.55

73. GRÜN, L.: Die Biologie der Staphylokokken. In: Staphylokokken in Klinik und Praxis: Wiss. Verlagsges. 1964, S. 1

74. GRÜN, L.: Faktoren der Resistenz des Menschen und die Widerstandsfähigkeit der Staphylokokken gegen physikalische und chemische Einflüsse.
In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S. 86

75. GRÜN, L.: Staphylokokken bei Mensch und Tier und ihre epidemiologische Bedeutung. In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.105

76. GRÜN,L.: Die Therapie mit Staphylokokkenvaccine.
In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.270

77. GRÜN, L.: Schlußbetrachtung zur Prophylaxe der Staphylokokkeninfektion. In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.277

78. HARKNESS, A.H.: Non-gonococcal urethritis.
Edinburgh: Livingstone 1950, S.20 und 219

79. HARRIS, H.W., R. MURRAY, T.F. PAINE, L. KILHAM, M. FINLAND: Streptomycin treatment of urinary tract infections.
Am. J. Med. 2 (1947) 229

80. HASCHEK, H.: Langzeitbehandlung der chronischen Pyelonephritis.
Urol. int. 8 (1959) 289

81. HASCHEK, H.: Erfahrungen mit der Langzeitbehandlung der chronischen Pyelonephritis (Spätergebnisse).
Wien. klin. Ws. 73 (1961) 929

82. HASCHEK, H.: Indikation und Kontraindikation zur Behandlung der chronischen Pyelonephritis mit Nitrofuranen. 3rd Internat. Congres of Chemother. 1963.
Stuttgart: Thieme 1964, S. 590

83. HASCHEK, H.: Die Langzeittherapie bei chronischen Entzündungen des Urogenitalsystems.
Urologe 2 (1963) 20

84. HASCHEK, H.: Prognose der Pyelonephritis in der Urologie. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S. 286

85. HASCHEK, H.: Langzeittherapie der Pyelonephritis in der Urologie. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S.399

86. HASCHEK, H., P. PORPACZY: Therapeutische und toxikologische Probleme in der Behandlung unspezifischer Harnweginfektionen bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Wien. klin. Ws. 80 (1968) 769

87. HAUGE, A.: Einwegs-Plastikkatheter und -spritzen in der Urologie.
Verh. Dt. Ges. f.Urol. 20. Tagg. 1965
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 359

88. HELWIG, H.: Die Therapie der Pyelonephritis beim Kind.
Fortschr. Med. 85 (1967) 142

89. HENNEBERG, G.: Immunosatorische Auswirkungen der Chemotherapie.
3rd Internat. Congr. of Chemotherapy 1963
Stuttgart: Thieme 1964, S. 333

90. HEWITT, W.L.: Treatment of urinary tract infections with streptomycin.
Am. J. Med. 2 (1947) 474

91. HIRSCH, H.A.: Diagnostische Probleme und Bedeutung der sogenannten asymptomatischen Bakteriurie. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966
Stuttgart: Thieme 1967, S. 147

92. HIRSCH, H.A., I. BRUNDERT, H. REUL, H.-D. PIEPER: Vorkommen und Verteilung antibiotikaresistenter Keime im Krankenhaus. Eine epidemiologische Untersuchung mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitungsanlagen.
Münch. Med. Ws. 109 (1967) 54

93. HITZENBERGER, G., G. ZINNER: Therapie mit hohen Dosen von Penicillin G bei urologischen Erkrankungen.
Wien. klin.Ws. 76 (1964) 914

94. HÖFFLER,D., F. SCHELER: Klinische Erfahrungen in der Behandlung von Harnwegserkrankungen mit Ampicillin.
Med. Welt (1963) 1126

95. HOHENFELLNER, R.: Über die Behandlung der chronischen Pyelonephritis mittels der sogenannten Langzeittherapie.
Urol. int. 8 (1959) 20

96. HUBMANN, R.: Antibioticatherapie in der Urologie.
Urologe 2 (1963) 13

97. HUBMANN, R.: Pathogenese und Klinik der Pyelonephritis.
Fortschr. Med. 82 (1964) 8

98. HUBMANN, R.: Diagnostik und Therapie der Pyelonephritis.
Fortschr. Med. 82 (1964) 43

99. HUBMANN, R.: Klinik und Differentialdiagnose der Pyelonephritis - Fortschritte und Ausblicke.
Ther. Berichte BAYER 2 (1967) 96

100. ICHIKAWA, T.: Über die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Kanamycin.
3rd Internat. Congr. of Chemother. 1963
Stuttgart: Thieme 1964, S. 396

101. IRMER, W.: Staphylokokkeninfektionen in der Chirurgie.
In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.187

102. JACKSON, G.G., K.P. POIRIER, H.G. GRIEBLE: Concepts of pyelonephritis: Experience with renal biopsies and long-term clinical observations.
Ann. int. Med. 47 (1957) 1165

103. JARAUSCH, K.H.: Über die chronische Harnwegsentzündung des Säuglings.
Urologe 1 (1962) 279

104. KAITZ, A.L., E.J. WILLIAMS: Bacteriuria and urinary-tract infections in hospitalized patients.
New Engl. J. Med. 262 (1960) 425

105. KANZ, E.: Hygienisch-bakteriologisches Co-Referat zum Thema "Hospitalismus in der Urologie".
Verh. Dt. Ges. f. Urol. 20. Tagg. 1963
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S.338

106. KASS, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract.
Am. J. Med. 18 (1955) 764

07. KASS, E.H.: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract: with observations on use of methionine as urinary antiseptic.
Arch. Int. Med. 100 (1957) 709

08. KASS, E.H.: The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis.
In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 399

09. KASS, E.H.: (Diskussionsbemerkung) In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed. S. 686

10. KASS, E.H.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy.
Arch. Int. Med. 105 (1960) 194

111. KASS, E.H.: Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine.
Ann. Int. Med. 56 (1962) 46

112. KASS, E.H.: Bacteriuria, pregnancy and prematurity.
3rd Internat. Congr. of Chemother. 1963
Stuttgart: Thieme 1964, S. 586

113. KASS, E.H., D.P. ZANGWILL: Principles in the long-term management of chronic infection of the urinary tract. In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 663

114. KATZ, Y., R.S. MOORE: Antimicrobials in renal lymph. I. Comparison of plasma and renal lymph concentrations of nitrofurantoin.
3rd Internat. Congr. of Chemother. 1963
Stuttgart: Thieme 1964, S. 577

115. KAYSER, F.-H., A. HOLLINGER: Methicillinresistente Staphylokokken.
Deutsche Med. Ws. 93 (1968) 1933

116. KAYSER, F.-H., A.M. WINZELER, A. HOLLINGER: Zum Problem der Hospitalinfektionen.
Schweiz. Med. Ws. 98 (1968) 633

117. KENNEDY, W.P.U., A.T. WALLACE, J. Mc MURDOCH: Ampicillin in treatment of certain gram-negative bacterial infections.
Brit. med. J. 2 (1963) 962

118. KENNEDY, R.P., J.J. PLORDE, R.G. PETERSDORF: Studies on the epidemiology of E. coli infections. IV. Evidence for a nosocomial flora.
J. clin. Invest. 44 (1965) 193

119. KESSNER, D.M., M.H. LEPPER: Epidemiologic studies of gram-negative bacilli in the hospital and community.
Am. J. Epidem. 85 (1967) 45

120. KIENITZ, M.: Klinik und Therapie der Staphylokokkeninfektion aus pädiatrischer Sicht. In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S. 125

121. KIENITZ, M.: Bakteriologische Grundlagen. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S.33

122. KIENITZ, M.: Bemerkungen zur langfristigen Prognose der Pyelonephritis im Kindesalter. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966
Stuttgart: Thieme 1967, S. 263

123. KIENITZ, M., B. LANDWÜST: Antibakterielle Therapie der Pyelonephritis im Kindesalter. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 344

124. KIETZMANN, I.: Antibiotika-Wirkung auf Pseudomonas-Stämme.
Zbl. f. Bakt. 163 (1955) 31

125. KIKUTH, W.: Der moderne Hospitalismus aus mikrobiologischer und hygienischer Sicht.
Deut. med. Ws. 86 (1960) 1920

126. KIKUTH, W., L. GRÜN: Zur Epidemiologie und Biologie von Aerobacter aerogenes.
Path. Microbiol. 28 (1965) 632

127. KIRBY, W.M.M., D.O. CORPRON, D.C. TANNER: Urinary tract infections caused by antibiotic-resistant coliform bacilli.
J. Am. Med. Ass. 162 (1956) 1

128. KLASSEN, F.J., G. OBERHOFFER, K.O. VORLAENDER: Klinische Ergebnisse der Behandlung bakterieller Infektionen mit Demethylchlortetrazyklin (DMCT, Ledermycin).
Münch. Med. Ws. 105 (1963) 1216

129. KLOSTERHALFEN, H.: Bakterizidie-Therapie und Langzeitbehandlung des chronischen Harnwegeinfektes.
3rd Internat. Congr. of Chemother. 1963
Stuttgart: Thieme 1964, S. 386

130. KNAPP, W.: Der Hospitalismus, ein klinisches und hygienisch-bakteriologisches Problem.
Schweiz. med. Ws. 95 (1965) 1383

131. KNÖRR, K.: Staphylokokkeninfektionen in Geburtshilfe und Gynäkologie. In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN. Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S.209

132. KOCH, M.L.: Bacteremia due to bacterial species of the genera Aerobacter, Escherichia, Paracolobactrum, Proteus and Pseudomonas. Antibiot. Med. 2 (1956) 113

133. KRECKE, H.-J.: Niere bei Diabetes. Vortrag 17.5.68 auf dem 17. Dt. Kongr.f. ärztl. Fortb. Berlin

134. KUNIN, C.M.: Analysis of the restrictions imposed by renal failure on antibiotic therapy of pyelonephritis. In: Biology of pyelonephritis. London: Churchill 1960, 1st ed. S. 623

135. KUNIN, C.M., I. SOUTHALL, A.J. PAQUIN: Epidemiology of urinary tract infections. A pilot study of 3057 school children. New Engl. J. Med. 263 (1960) 817

136. LAMPEN, H.: Innere Medizin. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ. Stuttgart: Thieme 1966, S. 434

137. LATTTIMER, J.K., H. SENECA, H. ZINSSER, O. TROC: Increasing seriousness of resistant urinary infections with A. aerogenes. J. Am. Med. Ass. 170 (1959) 938

138. LE RICHE, H.: Hospital infections. World Med. J. 15 (1968) 62

139. LIND, H.E., H.M. TRAFTON: The role of bacterial susceptibility testing (agar diffusion method) in the treatment of urinary tract infections. 3rd Internat. Congr. of Chemother.1963 Stuttgart: Thieme 1964, S. 504

140. LINDEMEYER, R.J., M. TURCK, R.G. PETERSDORF: Factors determing the outcome of chemotherapy in infections of the urinary tract. Ann. Int. Med. 58 (1963) 201

141. LINZENMEIER, G.: Die Resistenzbestimmung. Indikation, Fehlerquellen und Leistungsfähigkeit.
Deut. Med. Ws. 84 (1959) 1002

142. LINZENMEIER, G.: Bakteriologie der Infektionen der ableitenden Harnwege.
Wildunger Hefte 11 (1965) 225

143. LINZENMEIER, G.: Mikrobiologische Harnanalyse - Grundlage einer gezielten antibakteriellen Therapie der Pyelonephritis.
Ther. Berichte BAYER 2 (1967) 91

144. LOSSE,H.: Besonderheiten der antibiotischen Therapie bei Niereninsuffizienz. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 368

145. LOWSLEY, O.S., T.JKIRWIN: A textbook of urology.
Philadelphia: Lea and Febiger 1926,S.612

146. LÜDERS, D.: Bakteriologische Diagnostik. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 97

147. MALAMOS, B., G.K. DAIKOS, M. ATHANASIADOU, E. DERMITZAKIS : Probleme bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen.
Ärztl. Ws. 14 (1959) 964

148. MARSHALL, M. jr., S.H. JOHNSON: Use of nitrofurantoin in chronic and recurrent urinary tract infection in children.
J. Am. Med. Ass. 169 (1959) 919

149. MARTIN, W.J., J.A. SPITTEL, W.E. WELLMAN, J.E. GERACI: Bacteremia owing to Pseudomonas aeruginosa. Review of 10 cases.
Proceed. Mayo Clin. 29 (1954) 562

150. MARTIN, W.J., J.A. SPITTEL, D.R. NICHOLS, J.E. GERACI: Bacteremia caused by Aerobacter aerogenes. Review of 20 cases.
Proceed. Mayo Clin. 29 (1954) 541

151. McCABE, W.R., G.G. JACKSON: Treatment of pyelonephritis. Bacterial, drug and host factors in success or failure among 252 patients. New Engl. J. Med. 272 (1965) 1037

152. McHENRY, M.C., W.J. MARTIN: Bacteriemic shock due to gram-negative enteric bacilli. Proceed. Mayo Clin. 37 (1962) 162

153. McHENRY, M.C., W.J. MARTIN, W.E. WELLMAN: Bacteremia due to gram-negativ bacilli. Review of 113 cases encoutered in the five-year period 1955 through 1959. Ann. Int. Med. 56 (1962) 207

154. MEBEL, M.: Bemerkungen zur Chemotherapie der Harninfektion mit Berücksichtigung der Keimresistenz. Verh. Dt. Ges. Urol. 20. Tagg. 1963 Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 372

155. MILDENBERGER, H., H. FENDEL, W. MARGET: Langzeitkatamnesen nach Harnwegsentzündungen im Säuglings- und Kindesalter. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ Stuttgart: Thieme 1966, S. 412

156. MITCHELL, R.: Urinary tract infections due to coagulasenegative staphylococce. J. clin. Path. 17 (1964) 105

157. MONDORF: Moderne Therapy (akute und chronische Pyelonephritis): Antibiotika. 1. Fortbildungstagung Hessischer Internisten. Wiesbaden 9.-11.6.1967

158. MONZON, O.T., E.M. ORY, H.C. DOBSON, E. CARTER, E.M. YOW: A comparison of bacterial counts of the urine obtained by needle aspiration of the bladder, catheterization, and midstream void methods. New Engl. J. Med. 259 (1958) 764

159. MÖSSNER, G., H. MAURER: Klinische Bedeutung und Indikation der neuen halbsynthetischen Penizilline. Med. Klin. 58 (1963) 1763

160. MÜLLER, F.E.: Chemotherapie der Pseudomonas-Infektion bei Schwerverbrannten. Zweijährige Erfahrungen mit Gentamycin.
Deut. Med. Ws. 93 (1968) 1637

161. MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, hrsg. von KRESS.
München: Bergmann 1966, S. 280 ff.

162. MUTH, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 437

163. NAGEL, R.: Beitrag zur Therapie chronischer Harnwegsinfekte mit Furadantin.
Med. Klin. 53 (1958) 508

164. NAGEL, R.: Infektionsfrequenz nach Katheterismus, transurethralen und endovesicalen Eingriffen. Verh. Dt. Ges. Urol. 20. Tagg. 1963.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 360

165. NAUMANN, P.: Serum- und Urinkonzentrationen antibakteriell wirkender Substanzen.
In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S. 298

166. NESBIT, R.M.: The relation of instrumentation to infection of the kidney. In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 465

167. NITSCH, K.: Pylorusstenose und Harnwegsinfektion.
Münch. Med. Ws. 110 (1968) 2258

168. O'CONNOR, J.R., H.E. RUSSELL, J.G. MICHELS, P.V. NEWLAND, W.F. CAREY: A new urinary tract nitrofuran.
3rd Internat. Congr. of Chemother. 1963.
Stuttgart: Thieme 1964, S. 558

169. PAUL, R., W. MARGET: Pseudomonas - aeruginosa-Infektionen (Pyocyaneus-Infektionen) des Säuglings und Kleinkindes.
Deut. Med. Ws. 88 (1963) 1638

170. PETERSDORF, R.G.: (Diskussionsbemerkung) In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1st ed., S. 686

171. PHILIPPSON, C.: Ergebnisse der Langzeittherapie bei chronischer Pyelonephritis.
Deut. Med. Ws. 91 (1966) 1405

172. PIOLINO,M., J.P. DE KALBERMATTEN, S. DOBJANSKI, D. GRANATO, J.L. SCHELLING: Etude contrôlée de trois sulfonamides dans les infections urinaires et bronchiques chroniques.
Schweiz. Med. Ws. 98 (1968) 1756

173. PIPPIG, L.: Nierenstörungen in der Schwangerschaft.
Vortrag 17.5.68 auf dem 17. Dt. Kongr.f. ärztl. Fortbild. Berlin.

174. PRAT, V.: Die Infektionswege. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S.9

175. PRAT, V., L. KONICKOVA, M. HATALA: Experimentelle Therapie von Modellinfektionen der Harnwege. In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S. 36

176. PRAT, V.,L. KONICKOVA, W. RITZERFELD, H. LOSSE: Zur Beurteilung bakteriologischer Urin- und Nierengewebsbefunde bei experimenteller E. coli-Pyelonephritis.
Fortschr. Med. 86, (1968) 917

177. PRIMAVESI, C.A.: Pyocyaneus-Hospitalismus auf einer Neugeborenenstation.
Deut. Med. Ws. 89 (1964) 1303

178. RATTNER, W.A., J.J. MURPHY: Bacteriemia and shock in urology.
J. Urol. 77 (1957) 675

179. RAYER, P.: Traité des maladies des reins.
Paris: Ballière 1837, Vol. 3 S. 1 ff. et S. 240

180. REBER, H.: Infektionshospitalismus.
Chirurg 38 (1967) 154

181. REPLOH, H., H.-J. OTTE: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.
Stuttgart: Gustav Fischer 1965, 2. Aufl.

182. REUBI, M.F.: Le diagnostic de la pyélonéphrite chronique.
J. d'Urol. méd. et chir. 60 (1954) 816

183. REUTTER, F., P. SCHMUTZIGER, E. WIESMAN: Die Bedeutung der Blasenpunktion in der Diagnostik von Harnweginfektionen.
Helv. med. Acta 31 (1964) 478

184. RHOADS, P.S., C.E. BILLINGS, V.J. O'CONNOR: Antibacterial management of urinary tract infections.
J. Am. Med. Ass. 148 (1952) 165

185. RICHARDS, W.A., E. RISS, E.H. KASS, M. FINLAND: Nitrofurantoin Clinical and laboratory studies in urinary tract infections.
Arch. Int. Med. 96 (1955) 437

186. RITZERFELD, W.: Grundlagen der Behandlung von Staphylokokkeninfektionen unter besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie.
In: Staphylokokken in Klinik und Praxis, hrsg. von GRÜN.
Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1964, S. 245

187. RITZERFELD, W.: Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfektionen. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 338

188. ROGERS, D.E.: The changing pattern of life- threatening microbial disease.
New Engl. J. Med. 261 (1959) 677

189. ROHWEDDER, H.-J.: Prädisponierende Faktoren. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S.1

190. SADONY, V., H. SCHULZ: Infektionen mit Aerobacter aerogenes. Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem des Hospitalismus.
Münch. Med. Ws. 109 (1967) 273

191. SANDER, J., C. BLASIUS: Untersuchungen über die Wirksamkeit von Gentamycin gegen bestimmte gramnegative Stäbchen.
Deut. Med. Ws. 93 (1968) 1401

192. SCHEITLEIN, W.: Die medizinische Behandlung der therapieresistenten Infektionen der Harnwege.
Urol. Int. 20 (1965) 143

193. SCHIEK, W., O. FREYSS: Über das Vorkommen von Pseudomonas aeruginosa im Krankenhaus und Desinfektionsmaßnahmen.
Krankenhaus 59 (1967) 331

194. SCHIRMEISTER, J.: Intrarenale Gewebsspiegel ohne wirksame Serumspiegel? In: Pyelonephritis. Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, S. 313

195. SCHMIEDT, E.: Hospitalismus in der Urologie. Verh. Dt. Ges. f. Urol. 20. Tagg. 1963.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965, S. 326.

196. SCHREIBER, W.: Pyelonephritis und Bakteriurie während der Schwangerschaft.
Med. Welt (1964) 1329

197. SCHÜTZE, E.: Aktuelle Probleme der Antibioticaresistenz bakterieller Erreger.
Internist 8 (1967) 208

198. SENECA, H.: Management of Aerobacter and Escherichia in urinary tract infections.
J. Urol. 81 (1959) 324

199. SENECA, H., F. LONGO, P. PEER: Candida pyelonephritis and candiduria: Clinical significance of Candida albicans in urine cultures.
J. Urol. 100 (1968) 266

200. SHACKMAN, R., D. MESSENT: The effect of an indwelling catheter on the bacteriology of the male urethra and bladder.
Brit. Med. J. 2 (1954) 1009

201. SHIBATA, K., T. KATO, M. SAITO, T. FUKAMI, N. HARA, M. ASHIKARI, M. HIEJIMA, M. FUJII, Y. OKUDA, N. TSURUGA: Gram-negative bacilli infection in the surgical field.
Nagoya Med. J. 12 (1966) 147

202. SIEGEL, C.: Zur Therapie der Pyelonephritis. Anhand von 221 klinischen Fällen.
Med. Welt (1965) 2647

203. SIEGEL, C.: Diagnose und Therapie der Pyelonephritis. 800 quantitative Bakterienbestimmungen.
Med. Klinik 61 (1966) 1537

204. SIEGENTHALER, W., L. BROVELLI, R. STUTZ, E. WIESMANN: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit Demethylchlor-Tetrazyklin, einem neuen Breitspektrum-Antibioticum.
Schweiz. Med. Ws. 90 (1960) 1315

205. SKOPNIK, H., P.C. LÜCKHOFF: Erfahrungen mit dem Tetracyclinpräparat Reverin bei urologischen Erkrankungen.
Med. Klin. 54 (1959) 1751

206. SMITH, D.T.: Disturbance of normal bacterial ecology by administration of antibiotics with development of new clinical syndromes.
Ann. Int. Med. 37 (1952) 1135

207. SMITH, R.T., E.S. PLATOU, R.A. GOOD: Septicemia of the newborn. Current status of the problem.
Pediatrics 17 (1956) 549

208. SOCHA, P.: Kritische Aspekte zur modernen Behandlung urologischer Infektionen und Therapieergebnisse mit Sulfa-dimethyloxazol (Sulfuno) unter Objektivierung des Erfolges mittels Kontrolle der Bakterienkulturen.
Münch. Med. Ws. 104 (1962) 1141

209. SÖKELAND, J.: Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse chronischer Harninfekte.
Verh. Dt. Ges. Urol. 20. Tagg. 1963
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, S. 364

210. SPARWASSER, H.: Bericht über Untersuchungen zur Verbesserung der Nitrofurantonin-Applikation.
Therapiewoche 35 (1967) 1271

211. SPINK, W.W.: Sulfonilamide and related compounds in general practice.
Chicago: Year Book Publishers 1941, S.132

212. SPITTEL, J.A., W.J. MARTIN, J. E. GERACI, D. R. NICHOLS: Bacteremia owing to Proteus organisms.
Proceed. Mayo Clin. 29 (1954) 225

213. SPITTEL, J.A., W.J. MARTIN, W.E. WELLMAN, J.E. GERACI: Bacteremia owing to E. coli: A review of 65 cases.
Proceed. Mayo Clin. 29 (1954) 447

214. SPITTEL, J.A., W.J. MARTIN, D. R. NICHOLS: Bacteremia owing to gram-negative bacilli: Experiences in the treatment of 137 patients in a 15-year period.
Ann. Int. Med. 44 (1956) 302

215. STANSFELD, J.M., J.K.G. WEBB: A plea for the longer treatment of chronic pyelonephritis in children.
Brit. Med. J. 1 (1954) 616

216. TALBOT, C.H.: Septicaemia due to gram-negative bacilli.
Lancet 1 (1962) 668

217. THOBURN, R., F.R. FEKETY jr., L.E. CLUFF, V.B. MELVIN: Infections acquired by hospitalized patients. An analysis of the overall problem.
Arch. Int. Med. 121,(1968) 1

218. TRUSS, F.: Untersuchungen zur renalen Verträglichkeit von Tetracyclinen.
Urologe 5 (1966) 18

219. TURCK, M., A.T. BROWDER, R.I. LINDEMEYER, N.K. BROWN, K.N. ANDERSON, R.G. PETERSDORF: Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics.
New Engl. J. Med. 267 (1962) 999

220. WAISBREN, B.A.: Bacteremia due to gram-negative bacilli other than Salmonella. A clinical and therapeutic study.
Arch. Int. Med. 88 (1951) 467

221. WALTER, A.M., L. HEILMEYER: Antibiotika-Fibel, Antibiotika und Chemotherapie.
Stuttgart: Thieme 1965, 2. Aufl.

222. WEGMANN, T.: Pilzerkrankungen der inneren Organe als Folge von Behandlung mit Antibiotica, unter besonderer Berücksichtigung des Respirationstraktes.
In: Antibiotica et Chemotherapia. Fortschritte.
Basel, New York: Karger 1954, Vol. I, S. 235

223. WELL, M.H, W.W. SPINK: The shock syndrome associated with bacteremia due to gram-negative bacilli.
Arch. Int. Med. 101 (1958) 184

224. WELL, M.H., H. SHUBIN, M. BIDDLE: Shock caused by gram-negative microorganisms. Analysis of 169 cases.
Ann. Int. Med. 60 (1964) 384

225. WICHMANN, G., P. ASSMUS: Die Bakteriurie aus der Sicht des Bakteriologen.
Deut. Med. Ws. 93 (1968) 1947

226. WILDBOLZ, E.: Pyelonephritis.
Deut. Med. Ws. 87 (1962) 2509

227. WILHELM, S.F., L.A. ORKIN: The increased pathogenicity of B. lactis aerogenes in urinary tract infections.
J. Urol. 61 (1949) 131

228. WILLIAMS, R., W.D. WILLIAMS, D.W. HYAMS: Cross-infection with Pseudomonas pyocyanea.
Lancet 1 (1960) 376

229. u. 230. Wissenschaftliche Tabellen GEIGY hrsg. J.R. GEIGY AG, Basel, 5. Aufl., 1955, 6. Aufl. 1960.

231. WÖCKEL, W.: Die Infektion mit Pseudomonas aeruginosa (Bacterium pyocyaneum).
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 48 (1967) 102

232. WOMAC, C.R., G.G. JACKSON, T.H. GOCKE, E.H. KASS, T.H. HAIGHT, M. FINLAND: Terramycin therapy of urinary tract infections.
Arch. Int. Med. 89 (1952) 240

233. YOUNG, H.H., D.M. DAVIS: Practice of urology.
Philadelphia: Saunders 1926, S. 84 ff.

234. YOW, E.M.: Development of Proteus and Pseudomonas infections during antibiotic therapy.
J. Am. Med. Ass. 149 (1952) 1184

235. YOW, E.M.: Clinical significance of rising incidence of infections due to gram-negative bacilli.
Postgrad. Med. 17 (1955) 413

236. YOW, E.M., O.T. MONZON, E.M. ORY, J.C.BRENNAN: The microflora of the urinary tract.
In: Biology of pyelonephritis.
London: Churchill 1960, 1 st ed., S.391

237. ZAPP, E.: Kinderheilkunde. In: Die Pyelonephritis, hrsg. von LOSSE und KIENITZ.
Stuttgart: Thieme 1966, S. 411

238. ZIESCHE, H.W.: Chemotherapie und Resistenzprobleme unter besonderer Berücksichtigung der Harnweginfektionen.
Chirurg 36 (1965) 11

239. ZOLLINGER, H.U.: Pathologische Anatomie. II. Spezielle Pathologie.
Stuttgart: Thieme 1968, S. 102 ff.

240. (ohne Verf.) Inapparent and subclinical pyelonephritis.
Lancet 1 (1959) 1265

241. (ohne Verf.) (Leading article) Green for danger.
Lancet 2 (1961) 352

H. Verzeichnis für Abkürzungen

>	größer als, häufiger als
<	kleiner als, seltener als
→	bis, wird zu
↓	abnehmend
↑	zunehmend
$\sum$	Summenzeichen
X^2	Chi-Quadrat

A. aerogenes	Aerobacter aerogenes
ANV	acutes Nierenversagen
b	Regressionskoeffizient
$Bef._m$	Befunde mit Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen
$Bef._o$	Befunde ohne Berücksichtigung von Mehrfachbestimmungen
Dtld.	Deutschland
Err.	Erreger
Frkr.	Frankreich
GB	Großbritannien
n	Anzahl Werte
p.	Seite
P.	Irrtumswahrscheinlichkeit
2P	zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.	Patient(en/innen)
Penic.	Penicillin
PRA	postrenale Anurie
Ps. aeruginosa (pyocyanea)	Pseudomonas aeruginosa (pyocyanea)
Scand.	scandinavische Länder
S. albus/aureus	Staphylococcus albus/aureus
VET	Verlauf nicht weiter kontrolliert wegen Verlegung oder Entlassung oder Tod des Patienten

Frau Professor Dr. med. Meta Alexander danke ich für die Überlassung des Themas sowie für Anregung, Förderung und Kritik beim Abfassen dieser Dissertation.

Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. med. M. Kessel und seinen Mitarbeiterinnen Frau Schlossarek und Frau Nagel für ihr Entgegenkommen bei der Bereitstellung der Krankengeschichten und Herrn Professor Dr. med. G. Fuchs für die Beratung in statistischen Fragen.

Auskünfte über die Arbeitsweise des zuständigen Medizinaluntersuchungsamtes erteilte dankenswerterweise dessen Direktor Dr. med. B. Henze.

L e b e n s l a u f

Am 27.2.1945 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Wolfgang Krassowsky und seiner Ehefrau Ilse Krassowsky, geb. Fritzenwanker, in Berlin geboren.

Von 1951 bis 1964 besuchte ich Grundschule und Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin und legte am 23.5.1964 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin. Im Herbst 1966 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und verbrachte anschließend die klinischen Semester bis zum Staatsexamen am 27.2.1970 ebenfalls an der Freien Universität Berlin.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33